

ARTÍCULO ESPECIAL

Recomendaciones para el manejo del riesgo cardiorrenal en el paciente con diabetes mellitus tipo 2



Gilberto A. Castillo^{a,b,*}, Gustavo Aroca^{c,d}, Jannes Buelvas^{e,f}, Andrés F. Buitrago^{g,h}, Virgil Carballo^{i,j}, Juan M. Cárdenas^{k,l}, Efraín A. Gómez^{m,n}, Karen Fériz^{o,p}, John M. Lopera^{q,r}, Enrique Melgarejo^{s,t}, Katherine Restrepo^{u,v}, Juan D. Montejó^w, Juan B. Pinzón^x, Adalberto Quintero^{e,f}, Jorge E. Rico^y y Ricardo Rosero^z

^a *Cardioprevent IPS, Cali, Colombia*

^b *Unidad Cardiovascular, Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia*

^c *Departamento de Nefrología, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia*

^d *Asociación Colombiana de Nefrología, Barranquilla, Colombia*

^e *Cardiodiagnóstico, Barranquilla, Colombia*

^f *Fundación Bios, Barranquilla, Colombia*

^g *Departamento de Cardiología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia*

^h *Universidad de Los Andes, Bogotá, Colombia*

ⁱ *Departamento de Medicina Interna – Hospital Naval de Cartagena, Cartagena, Colombia*

^j *Asociación Colombiana de Medicina Interna, Bogotá, Colombia*

^k *Centro Médico para el Corazón, Pereira, Colombia*

^l *Clínica Los Rosales, Pereira, Colombia*

^m *Unidad de Cuidados Intensivos cardiovasculares, Fundación Clínica Shaio, Bogotá, Colombia*

ⁿ *Universidades El Bosque, La Sabana y Pontificia Universidad Javeriana Bogotá, Colombia*

^o *Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia*

^p *Universidades ICESI y CES, Cali, Colombia*

^q *Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia*

^r *Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia*

^s *Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia*

^t *Colegio Panamericano de Endotelio, Bogotá, Colombia*

^u *Clínica Sebastián de Belalcázar y Cardioprevent IPS, Cali, Colombia*

^v *Asociación Colombiana de Endocrinología, Metabolismo y Diabetes, Cali, Colombia*

^w *Medicina Interna y Nefrología, Medellín, Colombia*

^x *Medicina Interna y Endocrinología, Centro Carlos Ardila Lulle, Bucaramanga, Colombia*

^y *FM Express y Fresenius Medical Care, Medellín, Colombia*

^z *Centro de Obesidad, Dismetabolismo y Deporte, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gilberto.castillo@imbanaco.com.co (G.A. Castillo Barrios).

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 2;
Complicaciones cardiovasculares;
Enfermedad renal diabética;
Insuficiencia cardiaca;
Riesgo cardiovascular

KEYWORDS

Type 2 diabetes mellitus;
Cardiovascular complications;
Diabetic kidney disease;
Heart failure;
Cardiovascular risk

Resumen: Los pacientes diabéticos tipo 2 tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares y renales. La evidencia científica respecto a cómo se debe abordar de manera integral al paciente diabético para prevenir complicaciones cardiorenales sigue cambiando con rapidez. En los estudios de seguridad cardiovascular los nuevos medicamentos antidiabéticos han demostrado que reducen el desenlace cardiovascular combinado y el deterioro de la función renal. Otros antidiabéticos reducen también el riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. Este documento plantea la posición de cuatro sociedades científicas a través de sus expertos delegados, que se encargaron de responder a quince preguntas relacionadas con la prevención y el tratamiento del riesgo cardiorenal en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

© 2020 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Recommendations for the management of cardiac and renal risk in the patient with type 2 diabetes mellitus

Abstract Patients with type 2 diabetes mellitus have a higher risk of developing cardiovascular and renal problems. The scientific evidence as regards how this must be approached in the diabetic patient in an integrated manner in order to prevent complications continues changing rapidly. In cardiovascular safety studies, the new anti-diabetic drugs have demonstrated that they reduce the combined cardiovascular outcome and deterioration of kidney function. Other anti-diabetic drugs also the risk of hospital admission due to heart failure. This document sets out the position of four scientific societies through their expert committees, who were also responsible for replying to fifteen questions related to cardiovascular and kidney risk in patients with type 2 diabetes mellitus.

© 2020 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El número de pacientes con diabetes en el mundo entero continúa en crecimiento. Según la Federación Internacional de Diabetes, para el año 2019 existían alrededor de 32 millones de diabéticos en Centro y Suramérica, lo que implica una prevalencia promedio del 9.4%. Esta cifra puede incrementarse a más de 49 millones de personas diagnosticadas con diabetes para el año 2045¹.

Los pacientes con diabetes mellitus continúan teniendo un riesgo significativamente más elevado de complicaciones cardiovasculares en comparación con los individuos no diabéticos. La existencia de diabetes aumenta dos a cuatro veces el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular, en cuyo caso, es la principal causa de mortalidad entre los pacientes con diabetes, especialmente en diabetes mellitus tipo 2². Cerca de dos terceras partes de todas las muertes en pacientes diabéticos son atribuidas a enfermedades cardiovasculares, específicamente a enfermedad isquémica coronaria e insuficiencia cardiaca³. La diabetes se asocia con un estado inflamatorio y protrombótico que exagera el desarrollo de las placas ateroscleróticas. La resistencia a la insulina y la hiperglucemia contribuyen a la disfunción endotelial y al incremento del estrés oxidativo, que acelera el proceso aterosclerótico. Varias de estas

alteraciones pueden hacerse evidentes desde la etapa de prediabetes^{4,5}. Por este motivo, no es extraño que entre el 15 y el 35% de los pacientes admitidos por un evento coronario agudo tengan diagnóstico de diabetes, y que más de dos terceras partes de los pacientes con antecedente de infarto de miocardio tengan diabetes o prediabetes, incluyendo intolerancia a la glucosa o aumento de la glucosa en ayunas^{6,7}.

Diferentes estudios, como DCCT, ACCORD, ADVANCE y VADT, han demostrado que la intensificación del control glucémico puede reducir las complicaciones microvasculares tanto en diabéticos tipo 1 como tipo 2; infortunadamente, no se ha observado igual magnitud en los beneficios sobre la tasa de enfermedad macrovascular⁸.

En los últimos años se ha publicado nueva evidencia científica respecto al abordaje integral de los pacientes con diabetes mellitus, incluyendo los resultados de los estudios de seguridad cardiovascular de agentes antidiabéticos modernos que han demostrado reducir desenlaces cardiovasculares combinados, deterioro de la función renal, y en otros casos, las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. Por tal razón, la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, la Asociación Colombiana de Endocrinología, la Asociación Colombiana de Nefrología y la Asociación Colombiana de Medicina Interna decidieron

elaborar un documento conjunto que refleje la posición de las cuatro agremiaciones respecto al tratamiento del riesgo cardiorenal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Se identificaron quince preguntas de trabajo, de particular interés para los clínicos y en las que se plantean algunas dudas debido a los cambios que se han presentado en los últimos años. Estas preguntas fueron distribuidas entre los expertos delegados por cada sociedad científica quienes revisaron la literatura disponible y dieron respuesta a las mismas con una posición concreta, inicialmente, y luego con el sustento ampliado de la misma. Luego, todos los autores realizaron la revisión del borrador e hicieron los ajustes y las modificaciones que consideraron, hasta llegar a la elaboración del documento final.

Este documento es el resultado de la opinión de expertos delegados por las cuatro sociedades científicas ya mencionadas, y pretende actualizar las recomendaciones más importantes basadas en la evidencia científica disponible a la fecha para reducir complicaciones cardiovasculares, metabólicas y renales en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

PREGUNTA 1. En un paciente diabético tipo 2 y asintomático desde el punto de vista cardiovascular, ¿es recomendable la realización de pruebas para detectar aterosclerosis asintomática en prevención primaria?

No se recomienda de manera rutinaria la realización de pruebas de estratificación en la mayoría de los pacientes asintomáticos con diabetes mellitus tipo 2 y sin diagnóstico previo de enfermedad aterosclerótica. Sin embargo, en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular puede ser recomendable la realización de estudios especiales para detectar enfermedad arterial aterosclerótica subclínica.

Justificación

El tamizaje para enfermedad coronaria subclínica en este tipo de pacientes es aún materia de controversia. La Asociación Americana de Diabetes⁹ no recomienda la búsqueda de aterosclerosis subclínica en un paciente con diabetes tipo 2, excepto en los siguientes casos:

- Síntomas atípicos, como disconfort torácico o disnea de causa no clara
- Signos o síntomas de enfermedad en cualquier otro lecho vascular
- Anormalidades electrocardiográficas que puedan sugerir isquemia

De igual manera, la Sociedad Europea de Cardiología y la Asociación Europea para el estudio de la Diabetes no recomiendan de forma rutinaria las pruebas de tamizaje para enfermedad coronaria subclínica en diabéticos asintomáticos, aunque sugieren que en pacientes de riesgo cardiovascular muy alto sí puede ser recomendable la realización de pruebas de estrés (por ejemplo, prueba de esfuerzo o ecocardiograma de estrés) o una angiotomografía de arterias coronarias¹⁰. Entre esos pacientes diabéticos de

muy alto riesgo cardiovascular incluyen aquellos con enfermedad arterial periférica conocida, un puntaje de score de calcio elevado, proteinuria positiva o enfermedad renal crónica.

La razón para no recomendar el tamizaje rutinario en estos pacientes radica en que los diferentes estudios clínicos que han evaluado el impacto del tamizaje, no han mostrado diferencias en la tasa de muerte cardíaca ni angina inestable durante el seguimiento en aquellos que se sometieron a pruebas de estrés o angiotomografía de arterias coronarias, en comparación con las recomendaciones actuales de tratar y controlar agresivamente todos los factores de riesgo¹¹. Un metaanálisis de Clerc *et al.* que incluyó cinco estudios con 3.299 sujetos asintomáticos con diabetes (la mayoría con diabetes tipo 2), mostró que las pruebas invasivas para detección de enfermedad coronaria (prueba de esfuerzo, ecocardiograma de estrés, estudio de perfusión miocárdica de medicina nuclear, angiotomografía coronaria o score de calcio) no redujeron de manera significativa la tasa de infarto del miocardio no fatal ni de hospitalización por insuficiencia cardíaca¹². Todos estos datos sugieren que la realización de pruebas diagnósticas en todos los pacientes diabéticos no resulta ser una estrategia costo-efectiva, especialmente hoy en día cuando el control agresivo de los factores de riesgo cardiovascular es una conducta aceptada ampliamente en los pacientes con diabetes.

En resumen, los pacientes con diabetes tipo 2 y asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular se pueden beneficiar de una prueba para buscar aterosclerosis subclínica cuando presentan evidencia de compromiso en otro lecho vascular, alteraciones electrocardiográficas sugestivas de isquemia o riesgo cardiovascular muy alto. En esos casos la realización de una prueba de estrés (prueba de esfuerzo o ecocardiograma de estrés), un score de calcio coronario o incluso una angiotomografía de arterias coronarias pueden ser recomendables.

PREGUNTA 2. ¿Existen diabéticos tipo 2 de bajo riesgo cardiovascular?

No; el sólo hecho de ser diabético hace que el paciente tenga al menos un riesgo cardiovascular moderado.

Justificación

Diferentes sociedades científicas internacionales han realizado sus modelos de clasificación de riesgo para los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 pero algunas veces no resultan sencillos de aplicar en la práctica diaria. Otros han sido evaluados solamente en poblaciones específicas y no han sido validados en otros grupos étnicos^{9,13}. Los estudios de seguridad cardiovascular de los diferentes antidiabéticos no han definido de manera homogénea al grupo de los pacientes diabéticos "de alto riesgo" o con "factores de riesgo asociados". Incluso la edad considerada para ser un diabético de "alto riesgo" fue diferente en los estudios; el estudio CANVAS determinó una edad ≥ 50 años para considerarlos de riesgo, LEADER ≥ 60 años y DECLARE ≥ 55 años para hombres y ≥ 65 años para mujeres, por mencionar solo algunos ejemplos.

Tabla 1 Estratificación del riesgo de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Muy alto riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus 2 con enfermedad cardiovascular establecida (evento agudo previo o documentación de aterosclerosis clínicamente relevante en cualquier lecho vascular) • Diabetes mellitus 2 y proteinuria o tasa de filtración glomerular < 30 ml/min • Diabetes mellitus 2 y al menos tres de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: edad > 60 años, hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo y obesidad
Alto riesgo	Todos los pacientes con diabetes mellitus 2 que no cumplan criterios de muy alto riesgo ni de riesgo moderado
Moderado riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus 2 que cumpla los siguientes tres criterios: • Ausencia de algún factor de riesgo cardiovascular adicional • Edad < 50 años • Duración de la diabetes < 10 años
Bajo riesgo	No existen diabéticos tipo 2 de bajo riesgo

Este consenso propone cuatro grupos de riesgo cardiovascular en la población general: bajo, moderado, alto o muy alto. El sólo hecho de tener diabetes hace que el paciente sea, al menos, de riesgo moderado. En otras palabras, no se recomienda hablar de pacientes diabéticos tipo 2 de bajo riesgo cardiovascular. La mayoría de los diabéticos quedarán incluidos en la categoría de alto riesgo¹⁰. La [tabla 1](#) resume las características de cada grupo en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

PREGUNTA 3. ¿Cuáles son las recomendaciones respecto a los cambios terapéuticos del estilo de vida en los diabéticos tipo 2?

Una reducción del peso corporal al menos del 5%, la adopción de una dieta balanceada, similar a la dieta mediterránea, realizar como mínimo 150 minutos de actividad física de intensidad moderada a la semana y eliminar el tabaco son acciones altamente deseables en todo diabético tipo 2. Todo médico que atienda pacientes diabéticos debe hacer suficiente énfasis durante la consulta en la importancia de adoptar estas recomendaciones no farmacológicas como una estrategia fundamental para lograr el éxito en el tratamiento.

Justificación

El estudio Look AHEAD ha sido el ensayo más prolongado que ha evaluado una estrategia para disminuir de peso a través de la adopción de una intervención intensiva sobre

el estilo de vida. Después de un seguimiento de 9.6 años no se observó reducción en la tasa de eventos cardiovasculares en diabéticos tipo 2 con obesidad o sobrepeso¹⁴, a pesar de obtenerse mayor reducción de peso y de hemoglobina glucosilada, así como mejoría en el acondicionamiento físico y en todos los factores de riesgo cardiovascular en el brazo de intervención intensiva. Sin embargo, un análisis observacional post-hoc mostró que aquellos pacientes que perdieron al menos un 10% del peso durante el primer año, tuvieron una disminución significativa en los desenlaces primario y secundario¹⁵. El brazo de intervención intensiva del Look AHEAD mostró también disminución significativa en la aparición de enfermedad renal diabética de alto riesgo en un 31%, atribuible, parcialmente, a reducciones de peso, HbA1c y presión arterial sistólica¹⁶.

La asignación de una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva extravirgen o nueces, en comparación con una dieta baja en grasa en personas con alto riesgo cardiovascular, pero sin enfermedad aterosclerótica establecida, redujo la incidencia de enfermedad cardiovascular en un 30% aproximadamente¹⁷. Básicamente, la dieta mediterránea consiste en consumir diariamente vegetales, verduras, frutas, granos enteros y grasas saludables (aceite de oliva, frutos secos y semillas); ingerir semanalmente pescado, aves, frijoles y huevos, y limitar el consumo de productos lácteos y carnes rojas. En los pacientes diabéticos es importante individualizar el plan de alimentación con miras a reducir la ingesta total de carbohidratos, lo cual conduce a un mejor control glucémico¹⁸. Es recomendable una reducción de peso al menos del 5%.

Respecto a la actividad física, Sluik *et al.* realizaron un estudio prospectivo y un metaanálisis incluyendo 12 estudios de cohorte; este trabajo mostró una reducción en la mortalidad en los pacientes que realizan actividad física en comparación con quienes no la practican¹⁹. Las guías de la Asociación Americana de Diabetes 2020 recomiendan que los pacientes diabéticos deben realizar, al menos, 150 minutos semanales de actividad física moderada a severa, con no más de dos días consecutivos sin actividad¹⁸. También recomiendan realizar ejercicio de resistencia dos a tres veces cada semana, así como entrenamiento en flexibilidad y equilibrio.

En general, puede decirse que los cambios terapéuticos del estilo de vida que incluyen adoptar una nutrición adaptada y apropiada al individuo y su entorno —idealmente estilo mediterráneo—, evitar el sedentarismo, realizar actividad física y evitar el tabaco, se han asociado a un mejor control de la glucemia, mantenimiento y/o disminución de peso y reducción de factores de riesgo cardiovascular y, por tanto, se entienden como la base terapéutica de cualquier individuo que presente diabetes.

PREGUNTA 4. ¿Cuáles son las recomendaciones para el control de la presión arterial en el paciente diabético?

El paciente diabético sin hipertensión arterial no requiere ningún tratamiento farmacológico antihipertensivo, pero sí el control estricto de los otros factores de riesgo. Los diabéticos hipertensos requieren tratamiento farmacológico para lograr una meta de 130/80, o incluso menor, si los medicamentos son bien tolerados y no generan hipotensión. Los

antihipertensivos recomendados son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueadores del receptor de angiotensina 2, los antagonistas de los canales de calcio dihidropiridínicos (ejemplo: amlodipino) y los diuréticos similares a las tiazidas (preferiblemente indapamida).

Justificación

Está claramente comprobado que las intervenciones no farmacológicas mejoran el control metabólico y reducen la presión arterial²⁰. Por consiguiente, se deben implementar y cumplir en todos los pacientes diabéticos, sean o no hipertensos. No hay evidencia suficiente para recomendar el uso de agentes antihipertensivos en pacientes diabéticos no hipertensos.

Estudios como el ACCORD y varios metaanálisis publicados recientemente, han demostrado una disminución de la morbimortalidad con la reducción de la presión arterial elevada en diabéticos con diagnóstico concomitante de hipertensión arterial²¹⁻²³. En el mismo sentido, se ha evidenciado disminución de enfermedad renal terminal, retinopatía y aparición de albuminuria^{24,25}. El estudio UKPDS demostró que el tratamiento estricto de la presión arterial (promedio de 144/82 mm Hg) comparado con el grupo de tratamiento estándar de forma menos estricta (promedio 154/87 mm Hg), se asoció con disminución del 21% en infarto agudo de miocardio, 44% menos ataques cerebrovasculares y 49% menos enfermedad arterial oclusiva de miembros inferiores. Todo esto generó una reducción del 32% en la mortalidad relacionada con diabetes^{26,27}.

Varios metaanálisis que han incluido estudios clínicos controlados evidencian el beneficio de la reducción de eventos cerebrovasculares, coronarios y menos enfermedad renal con reducciones de presión arterial sistólica <140 mm Hg y diastólica <90 mm Hg^{23,28}. Sin embargo, hay evidencia creciente derivada de nuevos metaanálisis, que permite recomendar metas de presión arterial sistólica <130 mm Hg y diastólica < 80 mm Hg para la mayoría de pacientes (e incluso cifras menores si son adecuadamente toleradas), pero nunca menores a 120 mm Hg de presión arterial sistólica, ni menores de 70 mm Hg de presión arterial diastólica^{10,27}. En pacientes mayores de 65 años la meta de presión arterial sistólica es 130-139 mm Hg si hay tolerancia al tratamiento^{10,29}.

Si la presión arterial es mayor de 140/90 mm Hg se requiere, adicional al manejo no farmacológico, el uso de terapia antihipertensiva. Como primera línea, se pueden utilizar todos los agentes, excepto los betabloqueadores; sin embargo, se prefiere el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), los bloqueadores del receptor de angiotensina 2, los antagonistas de los canales de calcio dihidropiridínicos (ejemplo: amlodipino) y los diuréticos similares a las tiazidas (preferiblemente indapamida)³⁰.

Los inhibidores de la ECA y los bloqueadores del receptor de angiotensina 2 han demostrado reducir la albuminuria y la progresión de nefropatía diabética en forma más efectiva que otros agentes²⁷. Se recomienda iniciar de primera línea con un inhibidor de ECA o un bloqueador del receptor de angiotensina 2 en caso de albuminuria, hipertrofia ventricular izquierda o alto riesgo cardiovascular¹⁰.

Tabla 2 Meta de colesterol LDL según el nivel de riesgo cardiovascular³⁴

Nivel de riesgo	Meta de colesterol LDL
Riesgo moderado	< 100 mg/dl
Riesgo alto	< 70 mg/dl
Riesgo muy alto	< 55 mg/dl
Enfermedad cardiovascular establecida	< 55 mg/dl

Finalmente, lo cierto es que la mayoría de los diabéticos hipertensos requerirán más de un medicamento para alcanzar las metas propuestas de presión arterial. En esos casos se sugiere dejar un inhibidor de la ECA o un bloqueador del receptor de angiotensina 2, combinado con un antagonista de los canales de calcio, como amlodipino, o un diurético similar a las tiazidas, e intensificar el tratamiento según la necesidad. Al utilizar un diurético similar a las tiazidas, puede ser preferible indapamida en lugar de clortalidona dado su mejor perfil de seguridad. No se deben formular simultáneamente un inhibidor de la ECA y un bloqueador del receptor de angiotensina^{29,31}.

PREGUNTA 5. ¿Cuál es la recomendación para el tratamiento de los lípidos en el paciente con diabetes mellitus tipo 2?

Los pacientes diabéticos se benefician de la terapia con estatinas para reducir los niveles de colesterol LDL. El objetivo es lograr un LDL < 100 mg/dl en los diabéticos sin enfermedad cardiovascular de riesgo intermedio, LDL < 70 mg/dl en los de riesgo alto y LDL < 55 mg/dl en los de riesgo muy alto, especialmente aquellos con enfermedad cardiovascular establecida. Para lograr dichas metas puede ser necesario adicionar ezetimibe o, en algunos casos, un inhibidor de PCSK9.

Justificación

Se ha demostrado que las medidas no farmacológicas, como el control del peso, la adopción de la dieta mediterránea o de la dieta DASH y el incremento de la actividad física, benefician el control lipídico y reducen la enfermedad cardiovascular aterosclerótica en pacientes con diabetes³². Un metaanálisis que incluyó 18.686 pacientes diabéticos, demostró que la reducción de 1 mmol/L (aproximadamente 39 mg/dl) en los niveles de colesterol LDL mediante el tratamiento con estatinas, se asoció con una reducción del 9% de la mortalidad total y del 21% en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores³³.

Las estatinas son los medicamentos de primera línea para tratar el colesterol LDL en los pacientes diabéticos. La [tabla 2](#) muestra las metas actuales recomendadas de LDL por la Sociedad Europea de Cardiología³⁴, según el nivel de riesgo cardiovascular de los pacientes con diabetes.

Tabla 3 Potencia de las terapias con estatinas³⁵

Estatinas de moderada potencia	Estatinas de alta potencia
Atorvastatina 10 – 20 mg	Atorvastatina 40 – 80 mg
Rosuvastatina 5 – 10 mg	Rosuvastatina 20 – 40 mg
Simvastatina 20 – 40 mg	
Pravastatina 40 – 80 mg	
Lovastatina 40 mg	
Fluvastatina XL 80 mg	
Pitavastatina 2 – 4 mg	

En pacientes sin enfermedad cardiovascular y riesgo moderado, las guías del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón para el manejo del colesterol, recomiendan iniciar estatinas de potencia moderada. En los de riesgo alto o muy alto riesgo se debe iniciar con una estatina de alta potencia³⁵. La [tabla 3](#) muestra las diferentes estatinas con las dosis que se consideran de moderada y alta potencia.

Los pacientes diabéticos con riesgo cardiovascular alto o muy alto que no alcancen la meta propuesta de colesterol LDL con la estatina de alta potencia, deben iniciar tratamiento concomitante con ezetimibe 10 mg/dl, el cual puede reducir el LDL hasta un 24% adicional^{34,35}. El ezetimibe junto a una estatina parece ser particularmente eficaz en los pacientes diabéticos gracias a una reducción relativa del riesgo del 15% y una reducción absoluta del riesgo del 5.5%³⁶. Si, a pesar de la combinación de estatina de alta potencia con ezetimibe, el paciente persiste con metas de LDL por encima de las esperadas, especialmente aquellos con enfermedad cardiovascular establecida, se recomienda el uso de un inhibidor de la PCSK9 (evolocumab o alirocumab)^{34,35,37,38}.

PREGUNTA 6. ¿Cuál es la recomendación para el uso de fibratos o de omega 3 en el paciente diabético?

Los fibratos pudieran ofrecer algún beneficio en diabéticos que ya reciben estatinas y están en metas de LDL, y que persisten con niveles de triglicéridos > 200 mg/dl y colesterol HDL ≤ 35 mg/dl, aunque no hay evidencia directa de dicho beneficio. Respecto a los ácidos grasos omega 3, sólo se debería emplear etil icosapentano en dosis de 2 gramos dos veces al día en pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto y niveles de triglicéridos entre 135 y 499 mg/dl.

Justificación

Los beneficios clínicos alcanzados por el tratamiento de altos niveles de triglicéridos junto con bajos niveles de colesterol HDL son aún materia de debate. Tanto el estudio FIELD como el ACCORD no mostraron reducción del desenlace cardiovascular combinado en los pacientes diabéticos tratados con fenofibrato^{39,40}. Sin embargo, al analizar los pacientes del ACCORD que tuvieron niveles de triglicéridos ≥ 204 mg/dl y, al mismo tiempo, colesterol HDL ≤ 34 mg/dl, se observó beneficio en quienes recibieron fenofibrato adicional a la simvastatina. Saha *et al.* publicaron un metaanálisis de fibratos en prevención cardiovascular que incluyó 11.590 pacientes con diabetes y mostró que el uso

de fibratos se asoció con menor tasa de infarto no fatal (disminución significativa del riesgo relativo del 21%), pero sin ningún beneficio en la reducción de mortalidad coronaria o mortalidad total⁴¹. En la actualidad está en curso el estudio PROMINENT con pema fibrato en pacientes diabéticos con dislipidemia aterogénica que reciben terapia con estatinas⁴². Este estudio dará mayor claridad acerca de la utilidad de los fibratos en este grupo de pacientes, pero por el momento la evidencia clínica indirecta sugiere que adicionar un fibrato (por ejemplo, fenofibrato) a la terapia con estatinas en pacientes con niveles de triglicéridos por encima de 200 mg/dl y HDL bajo (menor de 35 mg/dl) pudiera ofrecer algún beneficio para los pacientes. Sin embargo, las guías más recientes de la Asociación Americana de Diabetes no recomiendan el empleo de fibrato junto a estatina en la mayoría de pacientes diabéticos⁹.

Los ácidos grasos omega 3 (ácido eicosapentaenoico [EPA] y ácido docosahexaenoico [DHA]) reducen los niveles de triglicéridos, por lo que se han estudiado ampliamente para evaluar su posible beneficio cardiovascular. Aung *et al.* publicaron un metaanálisis que incluyó diez estudios previos con ácidos grasos omega 3 (9 de ellos consistían en combinación de EPA + DHA y solo uno empleó una dosis superior a 2 gramos al día). Este metaanálisis, con más 77.000 pacientes, no mostró reducción de eventos vasculares ni enfermedad coronaria fatal o no fatal⁴³. A finales del 2018 se presentaron los resultados del estudio REDUCE-IT⁴⁴, el cual evaluó el posible beneficio de dosis altas de ácido etil icosapentano (un tipo de EPA altamente purificado y estable) 2 g dos veces al día en cerca de 8.000 pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o pacientes diabéticos con al menos un factor de riesgo, que tuvieran, además, niveles de triglicéridos entre 135 y 499 mg/dl. Todos los pacientes estaban tratados con estatinas. El estudio demostró reducción cercana al 25% en la tasa de eventos adversos cardiovasculares mayores, incluida la mortalidad cardiovascular. Los autores sugieren que es posible que el beneficio obtenido no se deba sólo a la reducción de los triglicéridos, pues los resultados favorables se observaron incluso en aquellos pacientes con niveles basales de triglicéridos < 150 mg/dl.

Las guías para el tratamiento de la dislipidemia de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis publicadas en 2019, recomiendan que en pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto y con niveles de triglicéridos entre 135 y 499 mg/dl a pesar de tener el LDL controlado con estatinas, debe iniciarse ácido etil icosapentano 2 gramos 2 veces al día (Recomendación clase II a, nivel de evidencia B)³⁴. Igualmente, la guía 2020 de la Asociación Americana de Diabetes hace la misma recomendación y aclara que es exclusivamente para las dosis altas de ácido etil icosapentano y que no pueden extrapolarse a otro tipo de ácidos grasos omega 3, como aquellas combinaciones con DHA⁹.

PREGUNTA 7. ¿Cuál es la recomendación acerca del uso de aspirina en los pacientes diabéticos?

La aspirina debe emplearse en todo paciente diabético con enfermedad cardiovascular. Si no existen contraindicaciones, pudiera emplearse con precaución en diabéticos seleccionados, de riesgo cardiovascular alto y muy alto,

junto con un inhibidor de la bomba de protones. En diabéticos de riesgo moderado no está justificado su uso.

Justificación

El estudio ASCEND⁴⁵ evaluó el uso de aspirina en dosis bajas en prevención primaria en 15.480 pacientes con diabetes durante un periodo de seguimiento promedio de 7.4 años. Las complicaciones cardiovasculares fueron 12% menores en el brazo de aspirina, pero con un incremento en la tasa de sangrado mayor del 29%, especialmente gastrointestinal. En este estudio, el beneficio absoluto fue contrarrestado por el riesgo de sangrado.

Un metaanálisis sobre el uso de aspirina en prevención primaria⁴⁶, evaluó un total de 30.361 pacientes de los cuales el 19% eran diabéticos. En este estudio no se encontró reducción del desenlace cardiovascular compuesto ni de los resultados cardiovasculares secundarios en los pacientes que tomaron aspirina, pero sí un incremento en la tasa de sangrado mayor del 29% y de sangrado mayor de origen gastrointestinal del 35%.

Por tales motivos, las guías internacionales de diabetes recomiendan el uso de aspirina como estrategia de prevención secundaria en diabéticos con historia de enfermedad cardiovascular, pero contraindican su uso en diabéticos de riesgo moderado. Para algunos diabéticos de riesgo alto o muy alto puede considerarse el uso de aspirina (75 a 100 mg/d) después de discutir ampliamente el riesgo del sangrado con el paciente y en ausencia de otras contraindicaciones (recomendación clase II b en las guías europeas); en caso de usarla, se debe considerar el empleo de un inhibidor de la bomba de protones para reducir el sangrado gastrointestinal^{9,10}.

PREGUNTA 8. ¿Cuál es la recomendación respecto al uso de la terapia antidiabética en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular?

Todo paciente diabético tipo 2, con historia de enfermedad cardiovascular, debe recibir tratamiento farmacológico con metformina y un agonista de los receptores de GLP-1 o un inhibidor de SGLT2 con evidencia demostrada en cuanto a reducción de las complicaciones cardiovasculares.

Justificación

En los últimos años, las diferentes sociedades científicas han empezado a incluir la existencia de enfermedad cardiovascular previa como un determinante a la hora de seleccionar la terapia antidiabética preferida^{9,10,13,47-49}. Los estudios de seguridad cardiovascular de los nuevos antidiabéticos publicados desde el 2013, han demostrado que algunos de estos medicamentos pueden reducir la incidencia de complicaciones cardiovasculares (3P-MACE: muerte cardiovascular + infarto de miocardio no fatal + ataque cerebrovascular no fatal) y la mortalidad cardiovascular.

Los estudios con inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) demostraron que saxagliptina⁵⁰, alogliptina⁵¹, sitagliptina⁵² y linagliptina⁵³ fueron seguros, desde el punto de vista cardiovascular, contra placebo (efecto neutro sobre el 3-P MACE). Saxagliptina, en el estudio SAVOR TIMI-53, mostró un incremento del 27% en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca⁵⁰.

La [tabla 4](#) muestra los estudios y resultados con los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (inhibidores de SGLT2) y los agonistas de los receptores del péptido similar a la glucosa tipo 1 (agonistas de los receptores de GLP-1) que tuvieron algún desenlace estadístico favorable. Como se observa en dicha tabla, el porcentaje de pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular establecida fue diferente en cada uno de los estudios.

Entre los inhibidores de SGLT2, el estudio EMPA-REG OUTCOME⁵⁴ que incluyó sólo diabéticos tipo 2 con enfermedad cardiovascular establecida, fue el primero en demostrar reducción de complicaciones cardiovasculares: disminución del 14% del 3-P MACE, del 38% en la mortalidad de origen cardiovascular y del 35% en la tasa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en el brazo de empagliflozina. El estudio CANVAS⁵⁵ redujo el 3-P MACE un 14% y la tasa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en 33% en el grupo de canagliflozina. Finalmente, el estudio DECLARE⁵⁶, con dapagliflozina, que incluyó un porcentaje mucho mayor de pacientes sin enfermedad cardiovascular, no demostró reducción del desenlace cardiovascular combinado, pero sí una disminución del 27% de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y del 17% del desenlace combinado de muerte cardiovascular y hospitalizaciones por falla cardíaca.

Específicamente, en el subgrupo de los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, dos metaanálisis demostraron que el desenlace cardiovascular compuesto (3-P MACE), la mortalidad cardiovascular, las tasas de hospitalización por insuficiencia cardíaca y las tasas de hospitalización por complicaciones renales (con o sin macroalbuminuria) se redujeron en los pacientes que recibieron un inhibidor de SGLT2^{57,58}.

Respecto a los agonistas de GLP-1, dos estudios demostraron ser neutros desde el punto de vista cardiovascular: el ELIXA⁵⁹, con lixisenatide, y el EXSCEL⁶⁰, con exenatide de administración semanal. Por su parte, el estudio LEADER⁶¹ demostró una reducción del 13% del 3-P MACE en los pacientes que recibieron liraglutida y del 22% en la mortalidad cardiovascular. El SUSTAIN-6⁶², que evaluó la seguridad de semaglutida de aplicación subcutánea semanal, redujo en 26% el 3-P MACE y en 39% la aparición de ataque cerebrovascular no fatal. Otro agonista de GLP-1 no disponible comercialmente, albiglutida, demostró en el estudio HARMONY⁶³ una reducción del 22% en el 3-P MACE. Finalmente, el estudio REWIND con dulaglutida⁶⁴ demostró reducción del 12% del 3-P MACE. Ninguna de estas últimas dos moléculas tuvo impacto sobre la mortalidad cardiovascular. En los estudios mencionados con agonistas de los receptores de GLP-1 no se observó disminución de la tasa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

Un gran adelanto en el tratamiento de la diabetes es el desarrollo del primer análogo de GLP-1 oral: semaglutida. El estudio PIONEER-6⁶⁵ evaluó la seguridad cardiovascular de semaglutida oral contra placebo, y demostró no inferioridad. Actualmente, está en curso el estudio SOUL⁶⁶ con más de 9.000 pacientes diabéticos tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida o enfermedad renal crónica (tasa de filtración glomerular < 60 ml/min/1.73 m²), en el que se pretende examinar el efecto cardiovascular de semaglutida oral a largo plazo.

Tabla 4 Estudios de seguridad cardiovascular de los nuevos antidiabéticos con desenlaces positivos

Estudio Medicamento	Desenlace CV 3P MACE	Mortalidad CV	Hospitalización ICC	Población con ECVA establecida %	Observaciones
EMPA-REG OUTCOME ⁵⁴ Empagliflozina	Reducción 14%	Reducción 38%	Reducción 35%	99	(-)
CANVAS ⁵⁵ Canagliflozina	Reducción 14%	No hubo	Reducción 33%	65	Incremento en amputaciones y mayor riesgo de fractura (no evidenciado en estudios posteriores). No disponible en Colombia.
DECLARE ⁵⁶ Dapagliflozina	No hubo	No hubo	Reducción 27%	41	(-)
LEADER ⁵¹ Liraglutida	Reducción 13%	Reducción 22%	No hubo	81	(-)
SUSTAIN 6 ⁶² Semaglutida	Reducción 26%	No hubo	No hubo	83	Reducción de ACV no fatal 39%
HARMONY ⁶³ Albiglutida	Reducción 22%	No hubo	No hubo	100	Reducción de infarto cardiaco fatal y no fatal del 25% (no disponible comercialmente)
REWIND ⁶⁴ Dulaglutida	Reducción 12%	No hubo	No hubo	31	Reducción ACV no fatal 24%

Kristensen *et al.* publicaron un metaanálisis⁶⁷ que incluyó los siete estudios con agonistas de receptores de GLP-1: ELIXA, EXSCEL, LEADER, SUSTAIN-6, HARMONY, REWIND y PIONEER-6, y encontró 12% de reducción del 3-P MACE en el brazo de pacientes tratados con agonistas de GLP-1 frente a placebo, 12% de reducción en la muerte de causa cardiovascular y 16% en la aparición de eventos cerebrovasculares fatales y no fatales.

Respecto a las insulinas, el estudio ORIGIN evaluó la seguridad cardiovascular de insulina glargina frente a terapia estándar sin demostrar ninguna diferencia en los desenlaces cardiovasculares⁶⁸. Por su parte, pese a que el estudio DEVOTE, que comparó insulina degludec vs. insulina glargina, encontró menor incidencia de hipoglucemia con insulina degludec, no halló diferencias en cuanto a la seguridad cardiovascular entre ambas insulinas⁶⁹.

Con los resultados de estos estudios de seguridad cardiovascular, la guía de la Asociación Americana de Diabetes 2020⁹, las guías europeas de diabetes y prediabetes publicadas en 2019¹⁰ y la guía conjunta de la Asociación Americana de Diabetes con la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes de 2018⁴⁷ y su actualización del 2019⁴⁸, recomiendan que todo paciente diabético con enfermedad cardiovascular establecida debe recibir un agonista de los receptores de GLP-1 o un inhibidor de SGLT2 con evidencia demostrada en reducción de complicaciones cardiovasculares (preferiblemente iniciar con un agonista de GLP-1). Los agonistas de GLP-1 con beneficio cardiovascular son liraglutida, semaglutida y dulaglutida (albiglutida no está

disponible en el país). Los inhibidores de SGLT2 con beneficio cardiovascular son empagliflozina, dapagliflozina y canagliflozina.

Uno de los puntos polémicos introducido en la guía europea de diabetes y prediabetes¹⁰ es si en los diabéticos con enfermedad cardiovascular existente que no recibían ningún antidiabético previamente, se debería empezar con un inhibidor de SGLT2 o un agonista de GLP-1 antes de iniciar metformina. La realidad es que en los estudios de seguridad cardiovascular de los antidiabéticos mencionados anteriormente, la mayoría de los pacientes ya recibían metformina (desde el 73% en el HARMONY y en el SUSTAIN-6, hasta el 82% en el DECLARE). Por tal razón, la recomendación de este consenso es iniciar con los dos medicamentos de manera simultánea (metformina + inhibidor de SGLT2, o metformina + agonista de GLP-1) independientemente del valor de hemoglobina glucosilada, ya que el riesgo de hipoglucemia es bajo. Esta misma estrategia ha sido avalada en 2020 también por la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos¹³. Es muy importante resaltar que no se requiere que el paciente esté por fuera de la meta de hemoglobina glucosilada deseada para iniciar con estos medicamentos.

En conclusión, todo paciente diabético tipo 2 con enfermedad cardiovascular establecida, debe recibir tratamiento con un agonista de GLP-1 o un inhibidor de SGLT2 junto a metformina, siempre y cuando no existan contraindicaciones para la administración de alguno de los medicamentos, especialmente, compromiso importante de la función renal.

PREGUNTA 9. ¿Cuál es la recomendación respecto al uso de la terapia antidiabética en pacientes con diabetes tipo 2 sin historia de enfermedad cardiovascular, pero con alto o muy alto riesgo?

Todo diabético tipo 2 de riesgo alto o muy alto, pero sin historia de enfermedad cardiovascular establecida, se beneficia también de recibir tratamiento farmacológico con metformina junto con un inhibidor de SGLT2 o un agonista de los receptores de GLP-1 con evidencia cardiovascular demostrada.

Justificación

Los mismos metaanálisis mencionados previamente han evaluado el impacto de los nuevos antidiabéticos en pacientes con múltiples factores de riesgo y sin historia de enfermedad cardiovascular establecida^{57,58,67}.

En este subgrupo de pacientes, ninguna clase terapéutica ha demostrado reducción de la mortalidad cardiovascular ni del desenlace cardiovascular combinado (3-P MACE). En el estudio REWIND⁶⁴, con dulaglutida, casi un 69% del total de pacientes incluidos, no tenía enfermedad cardiovascular establecida; en este estudio la reducción del 3-P MACE fue del 12% en el brazo de dulaglutida sin alteraciones en la "p" de interacción entre aquellos que tenían y los que no tenían enfermedad aterosclerótica previa. Sin embargo, aunque los inhibidores de SGLT2 no demostraron reducción de desenlaces cardiovasculares en esta población, sí se asociaron con reducción en la tasa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y del desenlace renal combinado⁵⁷. Los agonistas de GLP-1 también se asociaron con disminución de la macroalbuminuria sin presentar alteración en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca⁵⁸.

La guía europea de diabetes y prediabetes de la Sociedad Europea de Cardiología y la Asociación Europea para el estudio de la Diabetes¹⁰, recomendó, por primera vez en 2019, que en pacientes diabéticos con riesgo cardiovascular alto o muy alto, el tratamiento farmacológico debería ser igual que en aquellos con enfermedad cardiovascular establecida (fig. 1). La decisión tampoco depende del cumplimiento o no de la meta de hemoglobina glucosilada.

Las otras clases de antidiabéticos, incluyendo insulinas, sulfonilúreas, inhibidores de DPP4 y tiazolidinedionas, no se asocian con beneficios cardiovasculares o renales independientes en este grupo de pacientes.

En resumen, las personas con diabetes tipo 2 sin enfermedad aterosclerótica establecida, pero de riesgo cardiovascular alto o muy alto, deberían recibir tratamiento con metformina, sumado a un inhibidor de SGLT2 o a un agonista de GLP-1.

PREGUNTA 10. ¿Cuál es la recomendación respecto al uso de la terapia antidiabética en pacientes diabéticos de riesgo moderado?

Metformina debe ser la primera opción de manejo. Si no se alcanza la meta de hemoglobina glucosilada se recomienda adicionar un segundo medicamento, que puede ser un

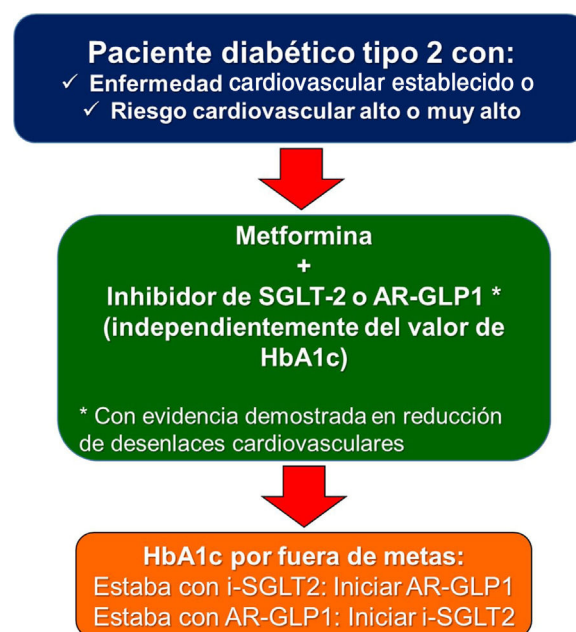


Figura 1 Terapia antidiabética recomendada en pacientes con diabetes mellitus 2 con enfermedad cardiovascular establecida o riesgo cardiovascular alto o muy alto.

inhibidor de SGLT2, un agonista de los receptores de GLP-1, un inhibidor de DPP4, una sulfonilúrea de segunda generación (gliempiride) y, por último, insulina. Idealmente, deben elegirse fármacos que faciliten el logro de la triple meta: reducción de hemoglobina glucosilada, sin riesgo de hipoglucemia y que generen pérdida de peso o al menos tengan un efecto neutro sobre el mismo.

Justificación

La mayoría de las guías internacionales para el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 considera los cambios terapéuticos de estilo de vida junto a la metformina como el tratamiento inicial^{9,13,48}. Los inhibidores de SGLT2 o los agonistas de GLP-1 siguen siendo opciones válidas adicionales a la metformina en pacientes diabéticos tipo 2 con riesgo moderado. Los estudios de vida real han permitido evaluar el comportamiento de estos medicamentos en poblaciones de más bajo riesgo que el examinado en los estudios de seguridad cardiovascular. El estudio CVD-REAL 2⁷⁰, comparó más de 249.000 pacientes diabéticos que iniciaron tratamiento con un inhibidor de SGLT2 vs. otras terapias antidiabéticas en Japón, Corea del Sur, Singapur, Israel, Australia y Canadá, incluyendo más del 70% de pacientes sin enfermedad cardiovascular conocida y de menor riesgo, en comparación con los pacientes incluidos en los estudios de seguridad cardiovascular. En este estudio, la utilización de un inhibidor de SGLT2 se asoció con menor mortalidad, menor tasa de insuficiencia cardíaca, e incluso, menos riesgo de infarto de miocardio y de ataque cerebrovascular. Por consiguiente, aún en pacientes diabéticos con riesgo moderado, los inhibidores de SGLT2 o los agonistas de GLP-1 siguen siendo los antidiabéticos preferidos después de la metformina.

Un agonista de GLP-1 (por ejemplo, liraglutida o semaglutida) puede ser preferible por encima del inhibidor de

SGLT2, en especial si la hemoglobina glucosilada está muy por encima de metas (por ejemplo > 10.0%) o en casos de obesidad o sobrepeso^{9,48}.

Si, en definitiva, se considera que el riesgo cardiorrenal en este grupo de pacientes no es tan importante, se puede seleccionar la terapia antidiabética de acuerdo con las guías institucionales o nacionales, buscando la triple meta, la cual consiste en disminuir la hemoglobina glucosilada, no producir hipoglucemia y reducir el peso (o al menos tener un efecto neutro sobre el mismo).

PREGUNTA 11. ¿Cómo prevenir el deterioro renal en el paciente con diabetes tipo 2?

La determinación de la tasa de filtración glomerular efectiva por la fórmula CKD-EPI y la medición de la relación albuminuria/creatinuria, se deben realizar periódicamente en todo paciente diabético. El control de los factores de riesgo, como la hipertensión arterial, la dislipidemia y la glucemia elevada, es fundamental para evitar la progresión del daño renal. El uso de inhibidores de SGLT2 y agonistas de los receptores de GLP-1 ha demostrado disminuir los desenlaces renales combinados.

Justificación

La búsqueda activa de enfermedad renal diabética (ERD) debe realizarse al momento del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y después cada año (o cada 5 años para diabetes tipo 1)⁷¹. Hasta el 25% de los pacientes recién diagnosticados con diabetes tipo 2 ya tiene complicaciones microvasculares, y a menudo hay un retraso de 4 a 7 años entre el inicio de la diabetes y el diagnóstico de la enfermedad. La detección temprana, la estadificación y el seguimiento de la ERD son los pilares más importantes y la estrategia más costo-efectiva para prevenir y retrasar el desarrollo de deterioro de la función renal en pacientes con diabetes tipo 2 y función renal normal o levemente comprometida^{72,73}.

Para diagnosticar ERD se deben hacer dos pruebas básicas: la determinación de la tasa de filtración glomerular efectiva (TFGe) y la medición de albuminuria. La TFGe se determina mediante la creatinina sérica; en adultos, las guías KDIGO recomiendan la ecuación CKD-EPI, por ser más precisa que otras ecuaciones de estimación⁷⁴. La albuminuria se puede determinar mediante una prueba de orina ocasional tomada a primera hora de la mañana (para excluir la proteinuria ortostática), realizando una relación albuminuria/creatinuria, o una recolección de orina en 24 horas para medir la tasa de excreción de albúmina. La relación albuminuria/creatinuria es el método recomendado para detectar albuminuria en personas con diabetes, ya que se correlaciona estrechamente con la albuminuria de 24 horas. La albuminuria no debe medirse durante una enfermedad intercurrente o en presencia de infección del tracto urinario, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad febril aguda, menstruación o flujo vaginal, ejercicio dentro de las 24 horas previas al examen, hiperglucemia marcada, hipertensión no controlada y dieta alta en proteínas. La ecografía renal no hace parte del diagnóstico de ERD de manera rutinaria⁷².

Los factores de riesgo que promueven el desarrollo y la progresión de la ERD pueden ser modificables (mal control glucémico, hipertensión arterial, nivel de albuminuria, obesidad, dislipidemia, tabaquismo y presencia de otras complicaciones microvasculares) y no modificables (género masculino, edad avanzada, factores genéticos, raza y tiempo de duración de la diabetes)⁷⁵.

El control de la presión arterial impacta significativamente la aparición y progresión de la ERD. El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona sigue siendo la herramienta de renoprotección más aceptada para evitar la progresión de la ERD, especialmente en presencia de albuminuria. Los estudios también han demostrado que el aumento del nivel de hemoglobina glucosilada se correlaciona con daño renal y pérdida de la función renal, por lo que el control glucémico es otra estrategia fundamental en el control de la ERD. No hay datos suficientes en cuanto al objetivo glucémico ideal en pacientes con TFGe <60 ml/min/1,73 m² (ERC estadio G3 o más); por tanto, en este subgrupo los objetivos de reducción de hemoglobina glucosilada deben ser menos estrictos, sobre todo si hay riesgo de hipoglucemia^{71,72}. Por su parte, la dislipidemia contribuye al desarrollo y la progresión de la ERD al causar aterosclerosis intrarrenal o toxicidad glomerular y tubulointersticial directa. Hay evidencia que sugiere que la disminución de los lípidos reduce el nivel de proteinuria, preserva la TFGe y retrasa la progresión de la ERD.

Los nuevos medicamentos antidiabéticos, como los inhibidores de SGLT2 y los agonistas de los receptores de GLP-1, han demostrado tener un efecto benéfico en los riñones y se consideran como de primera línea en el tratamiento de los diabéticos con ERD^{76,77}. La *tabla 5* muestra los principales desenlaces renales de los estudios de seguridad cardiovascular de los nuevos antidiabéticos.

El tratamiento con empagliflozina en el EMPA-REG OUTCOME se asoció con 39% de reducción de empeoramiento o nuevos casos de nefropatía, así como menor progresión a macroalbuminuria y menor necesidad de terapia de reemplazo renal⁵⁴. Canagliflozina en el estudio CANVAS redujo el desenlace combinado renal, así como la progresión de la albuminuria⁵⁵. En el estudio DECLARE, dapagliflozina también redujo el desenlace compuesto renal en un 24%, y, de manera interesante, la renoprotección observada fue independiente de la presencia de enfermedad cardiovascular establecida⁵⁶. El estudio CREDENCE, con canagliflozina, evaluó específicamente el desenlace combinado renal en diabéticos tipo 2 con TFG entre 30 y 89 ml/min, pero con existencia de albuminuria documentada. En el momento de la suspensión del estudio, los pacientes en el brazo de canagliflozina tuvieron una reducción del 30% en el desenlace renal combinado respecto al brazo placebo, pero además tuvieron menor incidencia de complicaciones cardiovasculares y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca⁷⁹.

Un metaanálisis publicado a finales de 2019 por Neuen *et al.* en el que se incluyeron 38.723 pacientes de los estudios EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, CREDENCE y DECLARE, demostró reducción del 33% del desenlace compuesto de diálisis, trasplante o muerte, a consecuencia de nefropatía. Este beneficio se observó incluso en pacientes con tasa de filtración glomerular estimada inicial por debajo de 45 ml/min/1,73 m² e independientemente de la existencia de albuminuria previa⁸⁰. Aunque los beneficios desde el

Tabla 5 Principales desenlaces renales en estudios de seguridad cardiovascular de nuevos antidiabéticos

	Desenlace renal combinado	Nueva inicio de macroalbuminuria persistente	Duplicación persistente de la creatinina	Inicio de terapia de reemplazo renal	Muerte debido a enfermedad renal
EMPA-REG OUTCOME	Reducción del 39% ^a	Reducción del 38%	Reducción del 44%	Reducción del 55%	No aplica
CANVAS	Reducción del 40% ^b	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado
DECLARE	Reducción del 24% ^c	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado
CREDENCE	Reducción del 30% ^d	No reportado	Reducción del 40%	Reducción del 26% (NS)	No aplica
LEADER	Reducción del 22% ^a	Reducción del 38%	Reducción del 11% (NS)	Reducción del 13% (NS)	Aumento del 59% (NS)
SUSTAIN-6	Reducción del 36% ^a	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado
REWIND	Reducción del 15% ^e	Reducción del 23%	No reportado	Reducción del 25% (NS)	No reportado

NS: no significativo. Los desenlaces renales combinados son diferentes para cada estudio:

^a Macroalbuminuria persistente de nuevo inicio, duplicación persistente de la creatinina y TFG < 45 ml/min/1.73 m², necesidad de terapia de reemplazo renal.

^b 40% de reducción en la TFG, necesidad de terapia de reemplazo renal o muerte debido a enfermedad renal.

^c ≥ 40% de reducción de la TFG a menos de 60 ml/min/1.73 m², nuevos casos de enfermedad renal terminal, muerte de causa renal o cardiovascular.

^d Enfermedad renal terminal, duplicación persistente de la creatinina, muerte de causa renal o cardiovascular.

^e Macroalbuminuria persistente de nuevo inicio, disminución persistente de la TFG > 30%, necesidad de terapia de reemplazo renal crónica.

Adaptada de: García-Carro C, et al. J Clin Med. 2019 Jun 17;8(6). pii: E864. doi: 10.3390/jcm8060864⁷⁸.

punto de vista renal en pacientes con ERD parecen corresponder a un efecto de clase, sólo se tendrá certeza de esto cuando sean publicados los resultados del DAPA-CKD (con dapagliflozina) y del EMPA-KIDNEY (con empagliflozina)⁸¹.

Por su parte, los agonistas de GLP-1 también han demostrado disminuir significativamente los desenlaces renales. En el estudio LEADER⁹¹ hubo menor incidencia de macroalbuminuria de nueva aparición en el brazo de liraglutida, así como menor incremento de la relación albúmina/creatinina, en comparación con el placebo. Un análisis secundario del LEADER demostró una reducción del desenlace renal secundario, dada especialmente por una menor incidencia de macroalbuminuria persistente⁸². Semaglutida en el SUSTAIN-6⁶² y dulaglutida en el REWIND⁸³, se asociaron con menor incidencia del desenlace renal combinado. En general, los agonistas de los receptores de GLP-1 han demostrado efectos benéficos sobre el desenlace renal combinado, especialmente en la aparición de macroalbuminuria, lo cual puede deberse a la supresión de vías metabólicas relacionadas con la inflamación⁷⁸. Estudios en modelos experimentales en diabéticos y no diabéticos sugieren que los agonistas de GLP-1 pueden ejercer su protección reno-cardiovascular por mecanismos completamente independientes del control glucémico⁸⁴.

La Asociación Europea de Nefrología y la Asociación Europea de Diálisis y Trasplante, proponen el uso de inhibidores de SGLT2 como segunda opción en todo paciente diabético con evidencia de ERD que no esté en metas de hemoglobina glucosilada con metformina. En caso de estar contraindicado

o no tolerar el inhibidor de SGLT-2, se recomienda el uso de un agonista de GLP-1⁷⁶ (fig. 2).

PREGUNTA 12. ¿Cuáles son las recomendaciones respecto a la prevención de insuficiencia cardiaca en los pacientes con diabetes tipo 2?

La principal recomendación es tratar adecuadamente los factores de riesgo cardiovascular, incluyendo el control de la hemoglobina glucosilada y las comorbilidades; aun así, el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca es elevado entre los diabéticos. A la fecha, la terapia con inhibidores de SGLT2 es la única que reduce la tasa de hospitalizaciones en diabéticos con o sin enfermedad cardiovascular previa.

Justificación

La insuficiencia cardiaca es una complicación frecuente en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2⁸⁵. La prevalencia puede estar subestimada ya que existen pacientes con disfunción ventricular izquierda completamente asintomáticos. El estudio SOLVD-P examinó el comportamiento de más de 4.000 pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática, entre ellos 647 diabéticos. Los pacientes con diabetes eran de mayor edad, peso, presión arterial sistólica y frecuencia cardiaca que los no diabéticos. Durante un período de seguimiento de 36 meses, los pacientes diabéticos tuvieron mayor riesgo de hospitalizarse por insuficiencia

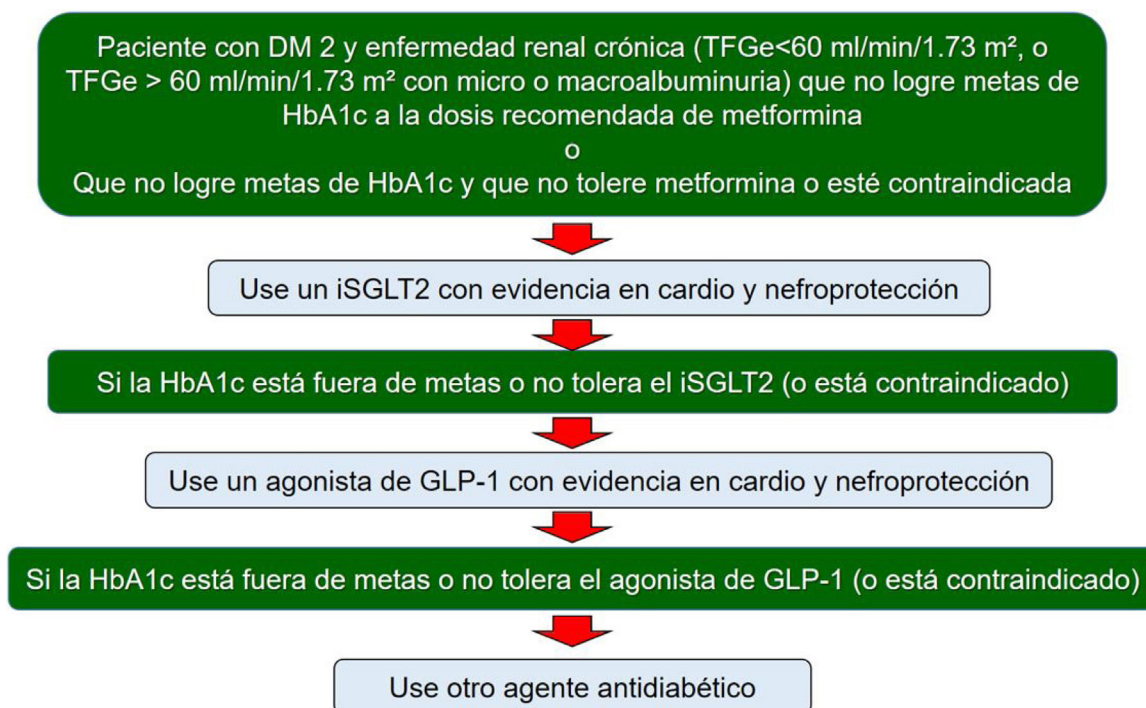


Figura 2 Recomendaciones para el uso de inhibidores de SGLT-2 y AR-GLP1 en diabéticos tipo 2 con enfermedad renal diabética que no está en metas de HbA1c. Adaptada de Sarafidis P, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34:208-30⁷⁶.

cardiaca y tuvieron un 48% mayor riesgo de presentar el desenlace combinado de desarrollar insuficiencia cardiaca o morir por causa cardiovascular⁸⁶.

La pregunta es cómo poder identificar aquellos pacientes diabéticos que tienen disfunción ventricular izquierda asintomática, o aquellos diabéticos con alto riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca en los próximos meses o años, y lo más importante, si tratar la disfunción ventricular asintomática en los diabéticos se reflejará en una disminución de los desenlaces cardiovasculares a futuro. El estudio PONTIAC estudió 300 diabéticos tipo 2 con NT-pro BNP > 125 pg/ml, pero libres de enfermedad cardiaca y se aleatorizaron a recibir tratamiento en los centros convencionales de diabetes o en un centro ambulatorio de cardiología donde se optimizaba el manejo con antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona y con betabloqueadores. A los 12 meses de tratamiento, el desenlace primario (hospitalización o muerte por causa cardiovascular) fue significativamente más bajo en los diabéticos tratados en el centro cardiológico con titulación de antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de betabloqueadores⁸⁷. Rawshani *et al.* analizaron más de 270.000 pacientes diabéticos del Registro Sueco Nacional de Diabetes y los compararon con cerca de 1'356.000 controles. Evaluaron la presencia de cinco factores de riesgo: hemoglobina glucosilada elevada, colesterol LDL elevado, albuminuria positiva, tabaquismo y presión arterial alta. El estudio demostró un marcado incremento de los desenlaces adversos cardiovasculares, a mayor número de factores de riesgo presentes. Pero, lo más interesante fue que el riesgo de infarto de miocardio, evento cerebrovascular y mortalidad era similar entre los diabéticos y la población general

si no existían factores de riesgo adicionales. No obstante, el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca fue mayor entre la población diabética, aunque tuvieran todos los cinco factores de riesgo controlados⁸⁸.

El Colegio Americano de Cardiología, la Asociación Americana del Corazón y la Sociedad Americana de Falla cardiaca recomendaron por primera vez en sus guías de 2017, la realización de péptidos natriuréticos como tamizaje en aquellas personas en riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca (recomendación clase IIa)⁸⁹.

Si bien existen pacientes diabéticos sin enfermedad isquémica aterosclerótica y sin hipertensión arterial que desarrollan insuficiencia cardiaca (miocardiopatía diabética), lo cierto es que la mayoría de los diabéticos que terminan con insuficiencia cardiaca lo hacen debido a estas dos causas, por lo que podemos decir que la mejor manera de prevenir esta complicación es con el tratamiento adecuado de los factores de riesgo.

Los resultados de los tres estudios con inhibidores de SGLT2 que incluyeron, en su mayoría, pacientes sin historia conocida de insuficiencia cardiaca, reportaron, de manera concluyente, una disminución en la tasa de hospitalización por falla cardiaca. Igualmente, los registros de vida real CVD-REAL⁹⁰ y CVD-REAL 2⁷⁰, que incluyeron más de 500.000 diabéticos que iniciaron terapia con inhibidores de SGLT2 vs. otros antidiabéticos en países de diferentes continentes y, por consiguiente, de diferentes razas, también demostraron la reducción de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en el brazo de los inhibidores de SGLT2. En conclusión, los inhibidores de SGLT2 reducen el riesgo de hospitalización por falla cardiaca en diabéticos con y sin enfermedad cardiovascular establecida, y con o sin insuficiencia cardiaca de

base, y deberían ser la primera línea de tratamiento para reducir hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en los pacientes con diabetes tipo 2^{91,92}.

PREGUNTA 13. ¿Cómo se debe tratar al paciente diabético tipo 2 con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida?

Los inhibidores de SGLT2 son los antidiabéticos recomendados en los pacientes diabéticos con diagnóstico conocido de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. La mayoría de los otros grupos de antidiabéticos tienen un efecto neutro, con excepción de las tiazolidinedionas y la saxagliptina, que están contraindicados en el diabético con insuficiencia cardíaca.

Justificación

Existe una relación de doble vía entre la diabetes mellitus y la insuficiencia cardíaca; la existencia de la una aumenta el riesgo de desarrollar la otra^{93,94}. En diferentes estudios y registros de insuficiencia cardíaca, la prevalencia de diabetes varía entre 10 y 47%⁹⁵. Cuando se revisa la prevalencia de diabetes entre los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca, esta generalmente supera el 40%⁹⁶. Al analizar las cohortes de diabéticos tipo 2, la prevalencia de insuficiencia cardíaca es del 9 al 22%, la cual es 4 veces mayor que la observada en la población general⁹⁵.

La mayoría de las terapias antidiabéticas han demostrado ser seguras en los pacientes con insuficiencia cardíaca, a excepción de las tiazolidinedionas^{97,98} y la saxagliptina⁹⁹. Debido a los resultados de los estudios clínicos con estas moléculas, el uso de tiazolidinedionas o de saxagliptina está contraindicado en los diabéticos con diagnóstico conocido de insuficiencia cardíaca¹⁰⁰. La metformina puede emplearse con seguridad en este grupo, pero se sugiere suspenderla durante condiciones agudas que se asocian con acidosis láctica, como choque cardiogénico o choque distributivo⁹⁵. Aunque existe información contradictoria, en general, las sulfonilúreas no se asocian con mayor tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca. Recientemente, el estudio CAROLINA no mostró diferencias en la tasa de hospitalización por falla cardíaca entre los pacientes que recibieron una sulfonilúrea (glimperida) o un inhibidor de DPP4 (linagliptina)¹⁰¹. Otros medicamentos inhibidores de DPP4, como sitagliptina, al igual que los agonistas de GLP-1, han demostrado ser seguros, sin incrementar la tasa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Algunos modelos en animales sugieren que la administración de un agonista de los receptores de GLP-1 puede mejorar la contractilidad del ventrículo izquierdo, reducir la hipertrofia, atenuar el estrés oxidativo y mejorar la sobrevida¹⁰², pero esto no se ha visto reflejado en los desenlaces clínicos de los estudios.

El estudio EMPAREG-OUTCOME, con empagliflozina en dosis de 10 y de 25 mg al día, sorprendió tanto por la reducción en la tasa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en un 35%, como por la clara diferenciación de las curvas a favor del brazo de empagliflozina desde las primeras semanas de tratamiento⁵⁴. Los estudios del programa CANVAS mostraron también una reducción del 33% en la tasa de hospitalizaciones por IC en los pacientes que recibieron

canagliflozina en comparación con placebo⁵⁵. Análisis posteriores del CANVAS sugieren que se obtienen mayores beneficios sobre la morbimortalidad en aquellos pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca previa¹⁰³. Finalmente, el estudio DECLARE-TIMI 58, también mostró reducción en la tasa de hospitalizaciones por IC del 27% en los pacientes tratados con dapagliflozina 10 mg/d vs. placebo⁵⁶.

Aunque estos estudios incluyeron, en su mayoría, pacientes diabéticos sin diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca, lo cierto es que los resultados sugieren un beneficio claro de los inhibidores de SGLT2 también en aquellos pacientes con diagnóstico ya confirmado de insuficiencia cardíaca. El estudio DAPA-HF¹⁰⁴ evaluó la eficacia y la seguridad de dapagliflozina en más de 4.700 pacientes con diagnóstico comprobado de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección menor o igual al 40% e incluyó pacientes con y sin diabetes. Los pacientes que recibieron dapagliflozina tuvieron una reducción del 26% en el desenlace primario compuesto por muerte cardiovascular, hospitalización por falla cardíaca y visitas a los servicios de urgencias, en comparación con aquellos que recibieron terapia óptima para falla cardíaca sin el inhibidor de SGLT2. Además, también hubo una reducción de la mortalidad cardiovascular del 18% en el brazo de dapagliflozina. Los resultados con dapagliflozina fueron superiores tanto en los pacientes diabéticos como en pacientes sin diabetes tipo 2. Está en curso el estudio EMPEROR – REDUCED que pretende evaluar la eficacia de empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida en diabéticos y no diabéticos¹⁰⁵.

Hasta el momento no hay evidencia de beneficio de estos medicamentos en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada.

En la actualidad, diferentes sociedades internacionales norteamericanas y europeas recomiendan en sus guías el uso de inhibidores de SGLT2 junto a metformina, en todo paciente diabético tipo 2 con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida con el objetivo de disminuir las hospitalizaciones por falla cardíaca^{9,10,47,48}.

PREGUNTA 14. ¿Cuál es el impacto de la hipoglucemia sobre el riesgo cardiovascular?

Evitar la hipoglucemia es uno de los objetivos en el tratamiento de todo paciente diabético. Evitar hipoglucemias severas puede ser importante para prevenir complicaciones cardiovasculares, aunque no se ha confirmado una relación de causalidad.

Justificación

El tratamiento intensivo de la hiperglucemia, en particular cuando se pretende alcanzar metas más bajas de hemoglobina glucosilada, se asocia con mayor riesgo de desarrollar hipoglucemia. En el estudio ACCORD¹⁰⁶ se evidenció un aumento en la mortalidad en el brazo de terapia intensiva, en el cual el número de hipoglucemias severas fue mayor. Esto generó la hipótesis de una potencial asociación causal entre hipoglucemia y desenlaces cardiovasculares. Sin embargo, un análisis post hoc de los datos del ACCORD, sugiere que no fue la hipoglucemia la causa primaria de

dicho aumento de mortalidad pues al analizar los casos de hipoglucemia severa en los dos brazos (terapia intensiva vs. terapia convencional), el riesgo de muerte fue menor en el brazo intensivo¹⁰⁷.

En el estudio ADVANCE no se observaron diferencias en desenlaces cardiovasculares en los grupos de intervención, pero la presencia de hipoglucemia severa se asoció con un incremento significativo de eventos macrovasculares mayores, mortalidad por causa cardiovascular y mortalidad por cualquier causa, independientemente del grupo de terapia asignado¹⁰⁸.

El estudio DEVOTE comparó la seguridad cardiovascular de la insulina Degludec vs insulina Glargina⁶⁹. En un análisis secundario de dicho estudio, el DEVOTE-3, se evaluaron los efectos temporales de la hipoglucemia severa sobre los desenlaces cardiovasculares. No se encontraron diferencias en el 3P-MACE, pero sí en la mortalidad por cualquier causa¹⁰⁹. Los autores concluyen que el estudio no logra responder a la pregunta si la hipoglucemia severa es un marcador de riesgo para desenlaces adversos o si tiene un efecto causal directo.

Un metaanálisis de estudios de cohorte¹¹⁰ evaluó la asociación de hipoglucemia severa con eventos cardiovasculares en diabéticos tipo 2, y encontró una fuerte asociación. Adicionalmente, en una cohorte de 143.000 pacientes diabéticos también se encontró una asociación entre hipoglucemia global (diversos grados) y desenlaces cardiovasculares adversos¹¹¹.

Hoy en día, es incierto si los eventos hipoglucémicos severos pueden desencadenar por sí solos complicaciones cardiovasculares, aunque se han postulado diferentes mecanismos posibles que involucran especialmente un mayor riesgo de arritmias cardíacas. La falta de estudios prospectivos de cohorte diseñados específicamente para responder esta inquietud, contribuye mucho más a las dificultades en la interpretación del real impacto del fenómeno hipoglucémico sobre el riesgo cardiovascular.

PREGUNTA 15. ¿Cuáles son los posibles mecanismos de protección cardiorrenal de los inhibidores de SGLT2 y de los agonistas de receptores de GLP-1?

Diferentes mecanismos en los campos hemodinámico, renal y metabólico se han postulado para los inhibidores de SGLT2, así como un efecto antiaterosclerótico para los agonistas de GLP-1. La evidencia actual sugiere que los mecanismos de protección cardiorrenal son independientes de la reducción de la glucemia.

Justificación

A pesar de los importantes hallazgos en los estudios de seguridad cardiovascular a favor de los inhibidores de SGLT2 y de los agonistas de los receptores de GLP-1 sobre diferentes desenlaces clínicos, sólo recientemente se han empezado a entender los mecanismos subyacentes que explicarían estos beneficios cardiovasculares.

Respecto a los inhibidores de SGLT2, la reducción del desenlace cardiovascular combinado parece estar limitada a los pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular establecida, mientras que el beneficio de reducir las

hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca o la progresión de enfermedad renal fue evidente en prevención primaria en poblaciones sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica previa⁵⁷. Hoy, se plantean varias hipótesis respecto a los probables mecanismos por los que los inhibidores de SGLT2 mejoran los desenlaces cardiovasculares, y son tres los más aceptados hasta el momento¹¹²:

1. Mejoría en las condiciones de carga del ventrículo izquierdo secundaria a la diuresis osmótica y la natriuresis.
2. Alteración en el sustrato energético del cardiomiocito y en el metabolismo cardíaco.
3. Efecto de los inhibidores de SGLT2 sobre el intercambiador de sodio/hidrógeno en las membranas de los cardiomiocitos.

Debido al bloqueo de los receptores de SGLT2, la glucosa que llega al túbulo renal no puede ser reabsorbida y permanece en el túbulo arrastrando agua a través del gradiente osmótico. Esto genera, además de la glucosuria, la diuresis de agua libre de electrolitos. Varios estudios han demostrado disminución del volumen plasmático total y del contenido total de sodio con el empleo de inhibidores de SGLT2, lo que parece confirmar el efecto natriurético. La diuresis osmótica y la natriuresis disminuyen la precarga y las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, lo cual es particularmente importante en pacientes con insuficiencia cardíaca y sobrecarga de volumen. A diferencia de las tiazidas y los diuréticos de asa, los inhibidores de SGLT2 generan, proporcionalmente, mayor reducción del volumen intersticial y no tanto del volumen plasmático; esto puede reducir la activación neurohumoral refleja que ocurre en respuesta a la contracción del volumen intravascular con los diuréticos convencionales y contribuir con los beneficios cardiovasculares¹¹³. Además, estos medicamentos también reducen la postcarga mediante la disminución de la rigidez arterial y de la presión arterial¹¹².

El segundo mecanismo se relaciona con los cambios metabólicos propios que ocurren en los pacientes diabéticos. En condiciones normales, el cardiomiocito es capaz de usar diferentes sustratos metabólicos para mantener sus demandas de ATP, incluyendo ácidos grasos libres, glucosa, cuerpos cetónicos y aminoácidos. En los pacientes diabéticos, debido a la resistencia a la insulina hay un incremento en los niveles de ácidos grasos libres y una reducción en la oxidación de la glucosa, lo cual lleva a una mayor utilización de los ácidos grasos como fuente de energía que a la larga produce lipotoxicidad y aumento de las especies reactivas de oxígeno (ROS). El empleo de inhibidores de SGLT2 aumenta la síntesis de cuerpos cetónicos y, en particular, de beta-hidroxibutirato debido a la disminución de la producción de insulina y el aumento en los niveles de glucagón¹¹⁴. Es posible que el beta-hidroxibutirato pase a convertirse en el principal sustrato energético mejorando la contractilidad miocárdica¹¹⁵.

Finalmente, el tercer mecanismo está relacionado con los niveles de sodio dentro de las células miocárdicas. En los corazones de pacientes diabéticos la concentración intracelular de sodio se encuentra aumentada, lo cual puede reducir los niveles de calcio en las mitocondrias debido al

intercambiador mitocondrial de sodio/calcio. Los inhibidores de SGLT2 inhiben la isoforma 1 del intercambiador de sodio/hidrógeno en la membrana del cardiomiocito, produciendo una disminución de los niveles intracelulares de sodio y calcio, pero un incremento del calcio intramitocondrial, lo cual lleva a una disminución del estrés oxidativo y del riesgo de arritmias^{112,115}. Uthman *et al.* demostraron inhibición directa de la isoforma 1 del intercambiador de sodio/hidrógeno expresados en los cardiomiocitos con el uso de inhibidores de SGLT2. Como los receptores de SGLT2 no se expresan en el corazón, el mecanismo de los efectos cardiacos directos no ha sido aclarado hasta ahora. Por el momento, se piensa que son efectos directos que ocurren a través de la vía renal donde se expresan los receptores de SGLT2¹¹⁶.

Por su parte, el GLP-1 modula el sistema cardiovascular y tiene efectos sobre la reducción de la presión arterial, mejora de la función endotelial, disminución de la aterosclerosis, isquemia miocárdica e inflamación¹¹⁷. Los agonistas de los receptores de GLP-1 promueven la secreción de insulina por parte de las células betapancreáticas y suprimen la secreción de glucagón por las células alfa¹¹⁸. Además, retardan el vaciamiento gástrico y promueven la sensación de saciedad a nivel cerebral, lo cual los convierte en los antidiabéticos más eficaces en la reducción de peso.

Dos tipos de medicamentos aumentan los niveles de GLP-1: agonistas de GLP-1 e inhibidores de DPP4. Sin embargo, el impacto favorable sobre los desenlaces cardiovasculares sólo se ha evidenciado en los primeros. Es posible que, en parte, se deba a que los inhibidores de DPP4 también potencian la expresión de otros péptidos que pueden tener efectos cardiovasculares adversos, como el factor 1 derivado de células estromales (SDF-1), que lleva a inflamación cardiaca y fibrosis¹¹⁹. Es importante anotar que no todos los agonistas de GLP-1 han demostrado protección cardiovascular; aquellos medicamentos con la mayor vida media y la mayor similitud con el GLP-1 humano, como liraglutida, semaglutida y dulaglutida, son los que han demostrado reducción en los desenlaces cardiovasculares combinados respecto al placebo^{61,62,64}.

Uno de los aspectos interesantes de los estudios de seguridad cardiovascular de los agonistas de GLP-1, es que el beneficio observado está particularmente relacionado con eventos ateroscleróticos: infarto de miocardio y evento cerebrovascular, sin demostrar beneficio en la reducción de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. Este desenlace, sumado al mayor tiempo en que se nota separación de las curvas entre el grupo de intervención vs. placebo al compararlo con los estudios de los inhibidores de SGLT2, sugiere que mecanismos antiateroscleróticos y antiinflamatorios pueden ser los principales responsables de los resultados observados. El efecto de los agonistas de GLP-1 sobre los lípidos es frecuente: disminución de los triglicéridos, incremento del colesterol HDL y una pequeña pero consistente reducción en el colesterol LDL¹¹⁹. También es evidente la reducción en la presión arterial sistólica (2 mm Hg) y en el peso corporal (de 2 a 4 kg en promedio), por lo que algunos autores postulan que el real beneficio de los agonistas de los receptores de GLP-1 radica en la reducción de los factores de riesgo adicionales que tienen los pacientes diabéticos. Sin embargo, esta hipótesis parece ser poco probable por la rapidez con la que

se han observado estos resultados (en promedio antes de tres años)¹²⁰.

Conclusiones

Los estudios de seguridad cardiovascular de nuevos medicamentos antidiabéticos han demostrado que es posible reducir complicaciones cardiovasculares, muerte cardiovascular, hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca y desenlaces renales adversos con algunas de estas moléculas. Particularmente, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) y los agonistas de los receptores del péptido similar a la glucosa tipo 1 (GLP-1) son los grupos de antidiabéticos más recomendados hoy en día en los diabéticos tipo 2 con enfermedad cardiovascular establecida y en aquellos con riesgo cardiovascular alto o muy alto. Los cambios terapéuticos del estilo de vida siguen constituyendo el pilar del tratamiento del riesgo cardiometabólico en los pacientes con diabetes. El tratamiento adecuado de la hipertensión arterial, así como el uso de estatinas de potencia moderada o alta, es indispensable para reducir las complicaciones cardiovasculares. Algunos pacientes diabéticos que ya tienen el colesterol LDL en metas adecuadas con estatina, pero con niveles de triglicéridos por encima de 135 mg/dL, pueden beneficiarse de un ácido graso omega 3 altamente purificado (ácido etil icosapentano, 2 gramos, dos veces al día). En diabéticos sin enfermedad cardiovascular, pero con alto riesgo de complicaciones ateroscleróticas y bajo riesgo de sangrado, puede considerarse el uso de aspirina. Finalmente, se recomienda evitar las hipoglucemias severas durante el tratamiento pues se han asociado con incremento en las complicaciones cardiovasculares.

Conflictos de interés

Autor	Honorarios como conferencista	Honorarios como investigador
Gilberto Amed Castillo	Boehringer-Ingelheim Bayer Pfizer AstraZeneca Novo Nordisk Sanofi Abbott Novartis	Bayer Boehringer-Ingelheim
Gustavo Aroca Jannes Buelvas	No Pfizer Novo Nordisk AstraZeneca Legrand	No No
Andrés F. Buitrago	Novartis Bayer PTC Amgen	Novartis Amgen PTC Bayer
Virgil Carballo	Amgen Sanofi Novo Nordisk Abbott	Amgen

Juan Mauricio Cárdenas	Boehringer-Ingelheim AstraZeneca Novo Nordisk Bayer Servier	No
Efraín Gómez	Novartis Amgen Abbott Boehringer-Ingelheim Tecnofarma Astellas	Novartis Amgen
Karen Fériz	Medtronic Novo Nordisk Boehringer-Ingelheim AstraZeneca Abbott	No
John Mauricio Lopera	Novo Nordisk Shire Takeda	No
Enrique Melgarejo	Servier Menarini Boehringer-Ingelheim Abbott	Servier
Katherine Restrepo	Boehringer-Ingelheim AstraZeneca NovoNordisk Sanofi	No
Juan Diego Montejo	Novo Nordisk Boehringer-Ingelheim Sanofi	No
Juan Bernardo Pinzón	AstraZeneca Boehringer-Ingelheim Novo Nordisk Sanofi	No
Adalberto Quintero	Novo Nordisk AstraZeneca Omron Legrand Procaps Novartis Pfizer	Amgen
Jorge E. Rico	Novo Nordisk Boehringer-Ingelheim Merck Sharp & Dohme AstraZeneca Alexion Pharma Colombia	No
Ricardo Rosero	Novo Nordisk Abbott Boehringer-Ingelheim	Bayer

Bibliografía

- International Diabetes Federation – IDF. Diabetes Atlas, 2019. 9th Edition. Publicado en: <https://www.diabetesatlas.org>.
- Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006;368:29–36.
- Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:1720–32.
- Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus - mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation*. 2016;133:2459–502.
- King RJ, Grant PJ. Diabetes and cardiovascular disease: pathophysiology of a life-threatening epidemic. *Herz*. 2016;41:184–92.
- Ovbiagele B, Markovic D, Fonarow GC, et al. Patterns and Predictors of Prevalent Diabetes among Acute Myocardial Infarction Patients. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:145615, <http://dx.doi.org/10.4061/2011/145615>.
- Mancini GBJ, Cheng AY, Connelly K, Fitchett D, Goldenberg R, Goodman S, et al. CardioDiabetes: Core Competencies for Cardiovascular Clinicians in a Rapidly Evolving Era of Type 2 Diabetes Management. *Can J Cardiol*. 2018;34:1350–61.
- Bloomgarden ZT. Cardiovascular disease and glycemic treatment. *Diabetes Care*. 2010;33:e134–9.
- Cardiovascular Disease, Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43 Suppl. 1:S111–34, <http://dx.doi.org/10.2337/dc20-S010>.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al., 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41:255–323.
- Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAM*. 2009;301:1547–55.
- Clerc OF, Fuchs TA, Stehli J, Benz DC, Grani C, Messerli M, et al. Non-invasive screening for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19:838–46.
- Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus Statement by The American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm 2020 – Executive Summary. *Endocr Pract*. 2020;26:107–39.
- Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:145–54.
- Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, Bloomquist P, Bray GA, Clark JM, et al., Look AHEAD Research Group. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:913–21.
- The Look AHEAD Research Group. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;10:801–9.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgen olive oil or nuts. *N Engl J Med*. 2018;378:e34.
- Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020; 43(Suppl. 1):S48-S65. <https://doi.org/10.2337/dc20-S005>.

19. Sluik D, Buijse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Fons N, et al. Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus. A prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012;172:1285.
20. Passarella P, Kiseleva T, Valeeva F, Gosmanov A. Hypertension management in diabetes: 2018 Update. *Diabetes Spectrum*. 2018;31:218–24.
21. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al., ACCORD Study Group. Effects of intensive control of blood pressure in diabetes mellitus type 2. *N Engl J Med*. 2010;362:1575–85.
22. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10017):435–43.
23. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:603–15.
24. Sim JJ, Shi J, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K, Jacobsen SJ. Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:588–97.
25. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017;35:922–44.
26. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes mellitus (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837–53.
27. UK Prospective Diabetes study group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703–13.
28. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation*. 2011;123:2799–810.
29. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabati Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–104.
30. Tobe SW, Gilbert RE, Jones C, Leiter LA, Prebtani APH, Woo V. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Treatment of hypertension. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S186–9.
31. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369:1892–903.
32. Arrieta F, Iglesias P, Botet J, Becerra A, Ortega E, Obaya J. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Actualización de las recomendaciones del grupo de trabajo de Diabetes y riesgo cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. 2018. *Clin Investig Arterioescler*. 2018;30:137–53.
33. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581–90.
34. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–88.
35. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:e285–350.
36. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbaltan R, Spinar J, et al. IMPROVE-IT Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018;137:1571–82.
37. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:941–50.
38. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:618–28.
39. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849–61.
40. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR III, Leiter LA, Linz P, et al., ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563–74.
41. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus—a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol*. 2010;141:157–66.
42. Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, Glynn RJ, Amarenco P, Elam M, et al. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J*. 2018;206:80–93.
43. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, et al. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 120 trials involving 77 917 individuals. *JAMA Cardiol*. 2018;3:225–34.
44. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11–22.
45. ASCEND Study Collaborative Group Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, et al. *N Engl J Med*. 2018;18:1529–39.
46. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention. *JAMA*. 2019;321:277–87 [published correction appears in *JAMA*. 2019 Jun 11;321(22):2245].
47. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61:2461–98.
48. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43:487–93.

49. Scherthaner G, Lehmann R, Prázný M, Czupryniak L, Ducena K, Fasching P, et al. Translating recent results from the Cardiovascular Outcomes Trials into clinical practice: recommendations from the Central and Eastern European Diabetes Expert Group (CEEDEG). *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16:137. <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-017-0622-7>.
50. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369:1317–26.
51. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:1327–35.
52. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:232–42.
53. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321:69–79.
54. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–28.
55. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644–57.
56. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Monsenon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347–57.
57. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019;393(10166):31–9.
58. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. *Circulation.* 2019;139:2022–31.
59. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373:2247–57.
60. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:1228–39.
61. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311–22.
62. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834–44.
63. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, 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(10157):1519–29.
64. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2019;394:121–30.
65. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381:841–51.
66. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03914326>.
67. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:776–85.
68. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367:319–28.
69. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:723–32.
70. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Shaw J. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs. The CVD-REAL 2 Study *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2628–39.
71. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2020 American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2020; 43 (Suppl 1):S66–S76. Disponible en <https://doi.org/10.2337/dc20-S006>.
72. Lin YC, Chang YH, Yang SY, Wu KD, Chu TS. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J Formos Med Assoc.* 2018;117:662–75.
73. Sharaf EL, Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Diabetic nephropathy: Time to withhold development and progression - A review. *J Adv Res.* 2017;8:363–73.
74. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. *Nefrología.* 2014;34:302–16.
75. Radcliffe NJ, Seah JM, Clarke M, MacIsaac RJ, Jerums G, Ekinci EI. Clinical predictive factors in diabetic kidney disease progression. *J Diabetes Investig.* 2017;8:6–18.
76. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, Ortiz A, Malyszko J, Hojs R, et al., SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34:208–30.
77. Muskiet MHA, Wheeler DC, Heerspink HJL. New pharmacological strategies for protecting kidney function in type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:397–412.
78. García-Carro C, Vergara A, Agraz I, Jacobs-Cachá C, Espinel E, Seron D, et al. The New era for reno-cardiovascular treatment in type 2 diabetes. *J Clin Med.* 2019;8. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm8060864>, pii:E864.
79. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL. Charytan diabetes mellitus, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380:2295–306.
80. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:845–54.
81. Neuen BL, Jardine MJ, Perkovic V. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition: which patient with chronic kidney disease should be treated in the future? *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35 Supplement.1:i48–55.
82. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:839–48.
83. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394:131–8.

84. Ninčević V, Omanović Kolarić T, Roguljić H, Kizivat T, Smolić M, Bilić Čurčić I. Renal benefits of sgl2 inhibitors and glp-1 receptor agonists: evidence supporting a paradigm shift in the medical management of type 2 diabetes. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23.), <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20235831>, pii: E5831.
85. Bahtiyar G, Gutterman D, Lebovitz H. Heart failure: a major cardiovascular complication of diabetes mellitus. *Curr Diab Rep.* 2016;16:116.
86. Rørth R, Jhund PS, Mogensen UM, Kristensen SL, Petrie MC, Køber L, et al. Risk of incident heart failure in patients with diabetes and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Diabetes Care.* 2018;41:1285–91.
87. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1365–72.
88. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2018;379:633–44.
89. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136:e137–61.
90. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation.* 2017;136:249–59.
91. Verbrugge FH. Role of SGLT2 Inhibitors in patients with diabetes mellitus and heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14:275–83.
92. Greene SJ, Butler J. Primary prevention of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2019;139:152–4.
93. Guglin M, Lynch K, Krischer J. Heart failure as a risk factor for diabetes mellitus. *Cardiology.* 2014;129:84–92.
94. Klajda MD, Scott CG, Rodeheffer RJ, Chen HH. Diabetes mellitus is an independent predictor for the development of heart failure: a population study. *May Clin Proc.* 2020;95:124–33.
95. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, 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:e294–324.
96. Greenberg BH, Abraham WT, Albert NM, Chiswell K, Clare R, Stough WG, 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-e277.
97. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279–89.
98. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, 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;373:2125–35.
99. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation.* 2014;130:1579–88.
100. Castillo GA, Morales-Villegas E. Tratamiento de la diabetes en el paciente con insuficiencia cardiaca: Más allá de la hemoglobina glicosilada. *Rev Colomb Cardiol.* 2020;27(S2):33–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2019.12.004>.
101. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Sep 19, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.13772> [Epub ahead of print].
102. Monji A, Mitsui T, Bando YK, Aoyama M, Shigeta T, Murohara T. Glucagon-like peptide-1 receptor activation reverses cardiac remodeling via normalizing cardiac steatosis and oxidative stress in type 2 diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;305:H295–304.
103. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, Solomon SD, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2018;138:458–68.
104. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995–2008.
105. Packer M, Butler J, Filippatos GS, Jamal W, Salsali A, Schnee J, et al. Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1270–8.
106. ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in Type 2 Diabetes. *N Eng J Med.* 2008;358:2545–59.
107. Bonds DE, Miller ME, Bergstral RM, Buse J, Byington R, Cutler J, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: Retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ.* 2010;340:b4909.
108. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan B, Li Q, Biostat M, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med.* 2010;363:1410–8.
109. Pieber TR, Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, et al. DEVOTE 3. Temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia.* 2018;61:58–65.
110. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ.* 2013;347:f4533.
111. Nunes A, Iglay K, Radican L, Engel S, Yang J, Doherty M, et al. Hypoglycaemia seriousness and weight gain as determinants of cardiovascular disease outcomes among sulfonylurea users. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:1425–35.
112. Garg V, Verma S, Connelly K. Mechanistic insights regarding the role of SGLT2 inhibitors and GLP1 agonist drugs on cardiovascular disease in diabetes. *Prog Cardiovasc Dis.* 2019; 62:349–57.
113. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018;61:2108–17.
114. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPAREG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care.* 2016;39:1115–22.
115. Garcia-Ropero A, Santos-Gallego CG, Zafar MU, Badimon JJ. Metabolism of the failing heart and the impact of

- SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019;15:275–85.
116. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JWT, Koeman A, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia.* 2018;61:722–6.
 117. Howell R, Wright AM, Clements JN. Clinical potential of liraglutide in cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: evidence to date. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:505–12.
 118. Packer M. Have dipeptidyl peptidase-4 inhibitors ameliorated the vascular complications of type 2 diabetes in large-scale trials? The potential confounding effect of stem-cell chemokines. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:1–9.
 119. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation.* 2017;136:849–70.
 120. Heuvelman VD, Van Raalte DH, Smits MM. Cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonists: from mechanistic studies in humans to clinical outcomes. *Cardiovasc Res.* 2019 Dec 11, pii: cvz323. doi: 10.1093/cvr/cvz323. [Epub ahead of print].