

MESA 2: INSUFICIENCIA CARDÍACA Y DIABETES MELLITUS TIPO 2

TABLE 2: HEART FAILURE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

Coordinadoras: Julieta Méndez^{1,2,3}, Carolina Gómez Martín^{1,2,4}

Secretario: Javier Remón^{1,5}

Expertos invitados: Solange Houssay^{6,7}, Ezequiel Forte^{8,9}

Integrantes: Silvana Manfredo^{1,10}, María Laura Roselli^{1,11}, Matías Re^{1,12,13}, Débora Hernández^{1,14,15}, Marina Margosian^{2,16}, Melina Sabán^{2,17}, Martín Maraschio^{1,18}, Natalia Blanco^{1,19}, Rubén de Marco^{1,20}, Sandra Salva^{2,21,22}

RESUMEN

Desde que el estudio Framingham en 1974 reportó un aumento de dos a cinco veces en el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca (IC) en pacientes con diabetes mellitus (DM), otros estudios observacionales confirmaron esta asociación que ha tomado gran visibilidad en los últimos años a partir de los resultados de los estudios de seguridad cardiovascular de las drogas antidiabéticas. La IC se define como un síndrome clínico que resulta del deterioro funcional o estructural del llenado ventricular o la eyección de sangre. Puede clasificarse según la fracción de eyección, la presencia de síntomas y la limitación de la actividad física.

Existen distintos factores asociados a la IC en personas con DM como la edad, la antigüedad de la enfermedad, la utilización de insulina, la enfermedad coronaria, la hipertensión arterial, la enfermedad arterial periférica, el aumento de creatinina, el escaso control glucémico, la albuminuria y la obesidad. A su vez la IC se asocia a insulinoresistencia y a estados disglucémicos que se consideran de riesgo para el desarrollo de DM.

En la fisiopatología están implicados el sistema nervioso simpático, el sistema renina angiotensina aldosterona, los péptidos natriuréticos, alteraciones renales, remodelación del ventrículo izquierdo, miocardiopatía diabética, neuropatía autonómica cardíaca y la inflamación.

El diagnóstico de IC es clínico; los estudios complementarios orientan en el diagnóstico etiológico y son útiles en el seguimiento. El buen control glucémico es importante pero no suficiente para reducir el desarrollo de IC. Se ha descrito que algunos antidiabéticos podrían incrementar el riesgo de falla cardíaca y, por el contrario, otros tendrían un efecto beneficioso. El tratamiento de la IC no difiere de una persona sin DM.

Dado que el pronóstico de la IC en los pacientes con DM es más severo, los esfuerzos deben centrarse en prevenir, diagnosticar y tratar los factores de riesgo cardiovascular para reducir el desarrollo de IC.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca; diabetes; riesgo cardiovascular; enfermedad coronaria; fracción de eyección.

ABSTRACT

Since the Framingham study in 1974 reported a 2 to 5 fold increase in the risk of developing heart failure (HF) in patients with diabetes mellitus (DM), other observational studies confirmed this association that has gained great visibility in recent years from of the results of cardiovascular safety studies of antidiabetic drugs.

HF is defined as a clinical syndrome that results from functional or structural deterioration of ventricular filling or blood ejection. It can be classified according to the ejection fraction, the presence of symptoms and the limitation to physical activity.

There are different factors associated with HF in people with DM such as age, duration of the disease, insulin use, coronary heart disease, high blood pressure, peripheral arterial disease, increased creatinine, poor glycemic control, albuminuria and obesity. In turn, HF is associated with insulin resistance and dysglycemic states that are considered of risk for the development of DM.

Pathophysiology involves the sympathetic nervous system, the renin angiotensin aldosterone system, natriuretic peptides, kidney abnormalities, left ventricular remodeling, diabetic cardiomyopathy, autonomic cardiac neuropathy, and inflammation.

The diagnosis of HF is clinical, complementary studies guide the etiological diagnosis and are useful for follow-up.

Good glycemic control is important but not sufficient to reduce the development of HF. It has been described that some antidiabetics could increase the risk of heart failure, while others would have a beneficial effect. The treatment of HF does not differ from a person without DM.

Since the prognosis of HF in patients with DM is more severe, efforts should be focused on preventing, diagnosing and treating cardiovascular risk factors, to reduce the development of HF.

Key words: heart failure; diabetes; cardiovascular risk; coronary heart disease; ejection fraction

- 1 Comité de Graduados, Sociedad Argentina de Diabetes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- 2 Comité de Hipertensión Arterial y Factores de Riesgo Cardiovascular, Sociedad Argentina de Diabetes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- 3 Médica, Programa Nacional de Prevención y Control de Personas con Diabetes Mellitus, Ministerio de Salud de la Nación Argentina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- 4 Médica especializada en Diabetes, Co-Directora Centro Integral de Endocrinología y Diabetes (CENDIA), Concordia, Entre Ríos, Argentina
- 5 Médico de Planta, Servicio Nutrición y Diabetes, Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- 6 Médica de Planta, Unidad Nutrición, Hospital General de Agudos Dr. José María Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- 7 Coordinadora del Comité de Hipertensión Arterial y Factores de Riesgo Cardiovascular, Sociedad Argentina de Diabetes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- 8 Médico Cardiólogo, Director Médico del Centro de Diagnóstico Cardiovascular (CENDIC), Concordia, Entre Ríos, Argentina
- 9 Consejo de Cardiometabolismo, Sociedad Argentina de Cardiología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- 10 Médica Diabetóloga, Consultorio Privado de Diabetología, Necochea, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- 11 Médica, *staff* Hospital Municipal Esteban Iribarne, Suipacha, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- 12 Médico, Jefe unidad de Diabetes, Hospital San Juan de Dios, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- 13 Médico clínico especializado en diabetes, Centro de Diagnóstico, Tratamiento y Educación en Diabetes y Factores de Riesgo Cardiovascular (CEDIAB), La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- 14 Médica, Servicio Clínica Médica, Hospital General de Agudos Dr. Parmenio Piñero, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- 15 Médica, *staff* del Servicio de Diabetología, Hospital Universitario Austral, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- 16 Médica especialista en Nutrición y Diabetes, División Diabetes, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- 17 Médica, *staff* del Servicio de Endocrinología, Metabolismo, Nutrición y Diabetes, Hospital Británico, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- 18 Médico Diabetólogo, Jefe del Servicio de Clínica Médica Hospital Municipal Dr. A. Pintos, Azul, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- 19 Médica Diabetóloga, Hospital Escuela de Agudos, Dr. Ramón Madariaga, Posadas, Misiones, Argentina
- 20 Médico Diabetólogo, Coordinador de la Unidad de Diabetes, Hospital El Cruce-Dr. Néstor Kirchner, Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- 21 Médica del Servicio Clínica Médica, Sección Nutrición y Diabetes, Hospital Zonal General de Agudos Dr. Alberto Edgardo Balestrini, Ciudad Evita, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- 22 Médica asociada a Clínica Médica, Hospital Italiano Centro Agustín Roca, San Justo, Provincia de Buenos Aires

Contacto de la autora: Solange Houssay

E-mail: solhoussay@gmail.com

Correspondencia: Billingham 2143 2º piso depto "A" (C1425DTQ), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Fecha de trabajo recibido: 09/07/20

Fecha de trabajo aceptado: 09/08/20

Conflictos de interés: no presentan conflictos de interés con el tema de esta mesa de actualización del estado del arte y su publicación los Dres. Silvana Manfredo, María Laura Roselli, Débora Hernández, Marina Margosian, Melina Sabán, Martín Maraschio, Natalia Blanco, Rubén De Marco y Sandra Salva. El Dr. Javier Remón intervino en una investigación rentada para Bayer, Sanofi y Novo Nordisk, recibió honorarios como disertante de Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim y Servier. La Dra. Carolina Gómez Martín recibió honorarios como disertante en AstraZeneca y Sanofi. El Dr. Matías Re recibió honorarios como disertante de Sanofi, Novo Nordisk, AstraZeneca, Servier y Boehringer Ingelheim. La Dra. Solange Houssay integró Advisory Boards de Sanofi y Abbott, recibió honorarios como disertante de Servier, Roemmers, Craveri, AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme y Sanofi. Los juicios y opiniones de la Dra. Julieta Méndez contenidos en el presente documento son de carácter personal y no representan ni comprometen en modo alguno la postura u opinión de la institución en la cual se desempeña.

INTRODUCCIÓN

Desde hace tiempo se conoce que las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tienen un riesgo aumentado de desarrollar insuficiencia cardíaca (IC). Esta relación ha tomado gran visibilidad a partir de los resultados de los estudios diseñados desde el año 2008 para evaluar la seguridad cardiovascular de los fármacos antidiabéticos (en inglés, *cardiovascular outcome trials*, CVOT). Los CVOT registraron los eventos cardiovasculares (CV) mayores (muerte CV, infarto agudo de miocardio -IAM- no fatal y accidente cerebrovascular -ACV- no fatal) y otros eventos como internaciones por insuficiencia cardíaca (IC), y reportaron el efecto beneficioso de algunos fármacos en cuanto a reducción de riesgo de estas interurrencias.

El estudio Framingham en 1974 reportó un aumento de dos a cinco veces el riesgo de desarrollar IC en los pacientes con DM1.

En nuestro país una revisión que evaluó seis estudios (n=9.048) reportó que entre el 21,6 y el 24,3% de las personas con DM2 presentaban insuficiencia cardíaca crónica². A su vez, el riesgo de DM2 en pacientes con diagnóstico previo de IC está aumentado independientemente de otros factores, lo que demuestra una relación bidireccional^{3,4,5}.

Definición

La IC es un complejo síndrome clínico que resulta del deterioro funcional o estructural del llenado ventricular o de la eyección de sangre. Las manifestaciones cardinales de la IC son, por un

lado, la disnea y la fatiga que pueden limitar la tolerancia al ejercicio y, por el otro, la retención de fluidos que puede causar congestión pulmonar, esplácnica y/o edema periférico⁶. Dado que algunos pacientes se presentan sin signos o síntomas de sobrecarga de volumen, el término IC es preferido a insuficiencia cardíaca congestiva. El diagnóstico de IC es clínico, y se basa en una cuidadosa historia clínica y en el examen físico. El síndrome clínico de IC puede resultar de alteraciones del pericardio, miocardio, endocardio, válvulas cardíacas o grandes vasos, o de algunas enfermedades metabólicas; sin embargo, los síntomas son generalmente secundarios a alteraciones en la función ventricular izquierda (ver: Semiología de la IC). Incluso en la mayoría de los pacientes con IC, la disfunción sistólica y diastólica coexisten independientemente de la fracción de eyección (FE). La FE, medida por ecocardiografía, es un parámetro fiable en la evaluación de la función ventricular sistólica⁷.

Clasificación

La FE es considerada importante en la clasificación de los pacientes con IC porque se relaciona con distintas características demográficas, comorbilidades, pronóstico y respuesta a las terapias, y porque la mayoría de los ensayos clínicos selecciona los pacientes basándose en la FE.

Clasificación	FE
IC con FE reducida (FEr)	≤40
IC con FE preservada (FEp)	≥50
IC con FE intermedia	41 a 49
IC con FE mejorada	>40 al año en pacientes con FE ≤40 previa

Fuente: Yancy CW, et al. 2013 ACCF/AHA Heart Failure Guidelines. JACC 2013; Vol. 62, 16:e147-239.

FE: fracción de eyección; FEr: fracción de eyección reducida; FEp fracción de eyección preservada; IC: insuficiencia cardíaca.

Tabla 1: Clasificación de la IC según la FE. Definición de fracción de eyección reducida (FEr) y FE preservada (FEp).

La IC con fracción de eyección reducida (FEr) se define con la presencia de síntomas de IC en pacientes con FE menor o igual a 40. La causa más frecuente es la enfermedad coronaria (EC) y es el único grupo de pacientes en el que se han demostrado tratamientos efectivos. Por el contra-

rio, la IC con fracción de eyección preservada (FEp) representa un desafío diagnóstico, dado que implica la presencia de síntomas de IC, con FE mayor o igual a 50, y algún grado de disfunción diastólica determinada por ecocardiograma o cateterismo, habiéndose descartado otras posibles causas no cardíacas de los síntomas. Los pacientes con IC con FEp generalmente tienen mayor edad, existe mayor prevalencia en mujeres, historia de hipertensión arterial (60 a 89% en diferentes registros) y mayor frecuencia de otras comorbilidades (obesidad, diabetes, fibrilación auricular y dislipidemia)⁶.

Otra clasificación utilizada se basa en la severidad de los síntomas de la *New York Heart Association*, que clasifica la IC en clases funcionales según la presencia de síntomas y la limitación a la actividad física⁸.

Las clases son subjetivas y cambian en plazos cortos, lo que podría reducir su reproducibilidad y validez, pero es un predictor independiente de mortalidad y se utiliza ampliamente en clínica e investigación⁸.

I	Sin limitación de la actividad física habitual
II	Leve limitación de la actividad física. Síntomas con esfuerzos habituales
III	Marcada limitación de la actividad física. Síntomas con esfuerzos leves
IV	Síntomas en reposo. Limitación absoluta de la actividad física

Tabla 2: Clasificación de la *New York Heart Association*.

Epidemiología

En el mundo existen 26 millones de personas con IC⁹ y 463 millones de adultos con DM¹⁰. La prevalencia de ambas patologías continúa en aumento por la mayor expectativa de vida, lo cual representa un grave problema de salud pública por su morbimortalidad y gastos sanitarios significativos, particularmente en mayores de 65 años de edad¹¹. DM e IC frecuentemente se asocian, pero a su vez cada enfermedad aumenta el riesgo de padecer la otra de manera independiente³.

La IC es una de las complicaciones cardiovasculares (CV) más frecuente en pacientes con DM¹² y más aún si presentan nefropatía asociada^{13,14}.

DM como factor de riesgo de IC

La DM aumenta el riesgo de IC, independientemente de la enfermedad coronaria (EC) y de la hipertensión arterial (HTA), hasta 2,4 veces en hombres y cinco veces en mujeres, tal como lo demostró el *Framingham Heart Study*¹⁵. Según

The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), en el año 2000, pacientes con DM tenían tasas de incidencia de IC de 2,3 a 11,9/1.000 pacientes-año^{15,16}.

El riesgo de IC en pacientes con DM aumenta con la edad avanzada. El estudio Kaiser Permanente halló que la incidencia de IC se duplicó en personas con diabetes por cada década por encima de los 45 años de edad¹⁵⁻¹⁷. En mayores de 65 años el 39% de las personas con DM2 desarrolló IC, comparado con el 23% de aquellas sin DM¹⁸.

Un estudio realizado en los Países Bajos demostró que un 28% de los pacientes con DM tenía IC no diagnosticada¹⁹.

Las personas con DM que desarrollan IC tienen una mortalidad de hasta 10 veces más que las que tienen DM sin IC, y una tasa de supervivencia a cinco años de sólo el 12,5%²⁰.

Los factores asociados con la IC en personas adultas con diabetes son^{15,16, 21,22}:

- Edad.
- Tiempo de diagnóstico de la diabetes.
- Utilización de insulina.
- Enfermedad coronaria.
- Hipertensión arterial sistémica.
- Enfermedad arterial periférica.
- Creatinina sérica elevada.
- Mal control glucémico.
- Albuminuria.

Por cada incremento del 1% de la hemoglobina glicosilada (A1c), aumenta el riesgo de IC un 8%¹⁵⁻¹⁷. Sin embargo, el desarrollo de IC en personas con DM está más estrechamente relacionado con la duración de la DM que con el valor de la A1c en un momento determinado^{23,24}.

La enfermedad coronaria (EC) en los pacientes con DM implica un mayor riesgo para el desarrollo de IC en comparación a las personas con DM sin EC (46% vs 36% respectivamente)^{24,25}.

IC como factor de riesgo de DM

La IC se asocia con una elevada prevalencia de resistencia a la insulina (RI) y otros estados disglucémicos, y se considera un factor de riesgo para el desarrollo de DM^{4,24,25, 4,24-26, 27,28,29}.

La incidencia de DM en la población con IC oscila entre 10 y 28%³⁰. En pacientes con IC la prevalencia de DM es de 25% y este número se eleva hasta el 42% en aquellos hospitalizados por descompensación aguda³⁰⁻³².

Comorbilidades y factores de riesgo para el desarrollo de IC

Los pacientes con DM presentan múltiples condiciones y comorbilidades que, junto con la mayor prevalencia de EC y la posibilidad de desarrollar miocardiopatía diabética, condicionan un riesgo aumentado de IC en esta población³³. Mientras que algunas tienen un rol causal directo como la HTA o la insuficiencia renal crónica (IRC), otras contribuyen como factores de riesgo significativos por su prevalencia elevada concomitante a la epidemia de IC, como la obesidad o el síndrome metabólico (SM)³⁴. La asociación de las comorbilidades entre sí y con el sistema cardiovascular es compleja, con un nexo común en la inducción de un estado proinflamatorio sistémico que genera un fenotipo hemodinámico favorecedor del desarrollo de la IC³⁵.

La presencia de HTA es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de IC. El riesgo de desarrollar IC es dos veces mayor en hombres y tres veces mayor en mujeres con HTA comparado con los normotensos³⁶. La HTA es más frecuente en individuos con diabetes que en la población general, con una prevalencia estimada del 40 al 80%³⁷. Un análisis retrospectivo de los datos recolectados del estudio Framingham demostró que la presencia de HTA de base al momento del diagnóstico de diabetes aumentó la incidencia de IC en forma significativa. Las personas con DM hipertensas presentan mayor incidencia de IC que las DM normotensas (18,6 vs 7,3/1.000 personas-año; $p < 0,01$), con mayor magnitud en mayores de 65 años y en mujeres³⁷.

La obesidad y el SM como expresión clínica de RI son más prevalentes en diabetes y prediabetes que en la población general. La obesidad incrementa un 5% en hombres y un 7% en mujeres el riesgo de IC por cada aumento de 1 punto del índice de masa corporal (IMC). Los obesos tienen el doble de riesgo de desarrollar IC que los individuos con IMC normal^{38,39}. El riesgo de desarrollar IC en presencia de SM es dos a tres veces mayor comparado con los que no tienen SM^{39,40} y la prevalencia aumenta con el mayor número de componentes del SM³⁶.

La enfermedad renal crónica (ERC) (tasa de filtrado glomerular [TFG] < 60 ml/min/1,73m² de superficie corporal y/o la albuminuria persistente [RAC > 30 mg/g]) constituye un factor de riesgo independiente mayor para IC, sólo superado en importancia por la presencia de EC^{41,42,43}. La inci-

dencia de IC es tres veces mayor en pacientes con TFG menor a 60 ml/min/1,73m² en relación a aquellos con TFG mayor a 90 ml/min/1,73m², independientemente de la presencia de EC o de DM⁴⁴. Por cada aumento en 10 veces de la concentración de albúmina urinaria, el riesgo de IC se incrementa más del doble⁴⁵.

La mayor edad, la mayor duración de la DM y las complicaciones crónicas derivadas de la DM (retinopatía, neuropatía, enfermedad vascular periférica y amputación) se asocian en forma variable pero significativa con una mayor incidencia de IC^{20,45, 41,42}.

Fisiopatología

La IC es un síndrome multifactorial. Las manifestaciones iniciales de la disfunción hemodinámica son la reducción del volumen latido y el aumento de las presiones de llenado ventricular, bajo condiciones de incremento de las demandas sistémicas de flujo sanguíneo. Estos cambios estimulan respuestas neurohumorales compensadoras, alteraciones renales y alteraciones en la estructura cardíaca⁴⁸.

- Respuestas neurohumorales

- Sistema nervioso simpático (SNS): la activación inicial del SNS es resultado de la reducción de la presión de pulso, que activa barorreceptores arteriales y de la hipoperfusión renal. Esto genera aumento de norepinefrina y como consecuencia la estimulación de la frecuencia cardíaca, la contractilidad cardíaca y vasoconstricción. Estas acciones intentan revertir la reducción del gasto cardíaco y de la presión arterial. Los niveles plasmáticos elevados de norepinefrina se asocian a peor pronóstico. De esta manera el bloqueo β -adrenérgico mejora la función del VI y disminuye la mortalidad.

- Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): se activa por la hipoperfusión renal, la estimulación β -adrenérgica y la hiponatremia. La angiotensina II (ATII) incrementa la presión arterial por vasoconstricción y el filtrado glomerular (FG) al aumentar la presión renal y producir vasoconstricción de la arteriola eferente. La aldosterona origina retención de sodio y aumenta el volumen intravascular. Estas adaptaciones tienen, sin embargo, efectos deletéreos. La excesiva vasoconstricción puede deprimir la función del VI, la perfusión renal con la consecuente caída del FG y estimular retención de sodio que empeora las presiones de llenado ventricular. Además, la ATII produce hipertrofia vascular y la aldosterona fibrosis miocárdica.

- Los niveles de varios péptidos natriuréticos están elevados en la IC. Los mismos intentan contrarrestar las acciones vasoconstrictora y retenedora de sodio de los SRAA y SNS, sin embargo, la respuesta renal a estas hormonas natriuréticas no tiene los mismos efectos en pacientes con IC que en individuos sin IC. En muchos pacientes con IC hay niveles aumentados de arginina, vasopresina y endotelina. La arginina vasopresina produce vasoconstricción y caída del FG, mientras que la endotelina causa vasoconstricción prolongada, reducción del FG e hipertrofia mesangial.

- Alteraciones renales

La reducción de la presión arterial, el volumen latido y la perfusión renal se interpretan como reducciones en el volumen sanguíneo por los receptores en los aparatos yuxtglomerulares. En la IC estos receptores se desensibilizan y generan respuestas reducidas.

- Remodelación del VI

Posterior a la causa que precipita la IC, se producen alteraciones progresivas en la estructura y función miocárdica por el continuo daño secundario al proceso subyacente y a las respuestas al estrés hemodinámico y la activación neurohormonal. El VI se dilata progresivamente y cambia su forma elipsoide normal por una más esférica. Este "remodelado" se acompaña de cambios en el intersticio cardíaco con alteración en la orientación de las miofibrillas y fibrosis progresiva.

- Miocardiopatía diabética

La miocardiopatía diabética (MCD) afecta el miocardio de personas con DM excluyendo otras causas de miocardiopatía como la hipertensión arterial o la enfermedad coronaria⁴⁶. Varias alteraciones contribuirán a generar la disfunción ventricular en estos pacientes^{47,48}.

- Neuropatía autonómica

La estimulación simpática aumenta la contracción, pero además estimula la relajación del VI y facilita el consumo de calcio por parte del retículo sarcoplasmático³².

La capacidad del lecho vascular para cubrir las demandas puede estar alterada por la disfunción de la microvasculatura y las alteraciones en el tono de las venas epicárdicas⁴⁹. Los productos finales de glicación avanzada (en inglés, *advanced glycation end products*, AGEs) y el aumento de radicales libres producen daño endotelial y como consecuencia alteraciones en la relajación a través de la inactivación del óxido nítrico (ON)^{50,51}. Este

trastorno en la microvasculatura se extiende hasta la microcirculación coronaria⁵².

Los AGEs aumentan la rigidez del VI en diástole directamente al estimular el depósito de colágeno o indirectamente al promover su formación o reducir la concentración de ON^{52,53, 54,55}.

- **Inflamación**

La DM2 conduce al desarrollo de un estado inflamatorio sistémico de bajo grado. Citoquinas circulantes contribuyen a empeorar la RI y también provocan directamente efectos perjudiciales en el corazón^{56,57}.

La hiperglucemia crónica (glucotoxicidad) y la dislipemia (lipotoxicidad) inducen la secreción de citoquinas (IL-1 β , TNF- α e IL-6) y moléculas de adhesión en células cardíacas mediante la modulación de múltiples vías de señalización^{57,58}. Estas citoquinas producen fibrosis miocárdica y necrosis de miocitos, probablemente potenciando las acciones deletéreas de las catecolaminas y la ATII.

La activación del SRAA y la acumulación de AGE también representan mecanismos importantes de inflamación en el corazón diabético principalmente al actuar sobre los receptores *Toll-like* (TLR)^{59,60}. Este proceso inflamatorio aumenta la producción de especies reactivas del oxígeno (*reactive oxygen species*, ROS) causando hipertrofia de cardiomiocitos, estrés mitocondrial, estrés del retículo endoplasmático, proliferación de fibroblastos y producción de colágeno.

Además, los factores inflamatorios pueden afectar procesos metabólicos del miocardio e interferir con las propiedades contráctiles del cardiomiocito. Estas anormalidades juntas promueven el desarrollo de la miocardiopatía diabética⁶¹.

Durante la etapa subclínica, el miocito se ve afectado por múltiples alteraciones que se asocian a la DM (hiperglucemia, RI que estimula el depósito de triglicéridos [TAG] en el miocardio [esteatosis miocárdica -EM-], inflamación, activación de la cascada de la proteína quinasa C, AGE, alteraciones del calcio intracelular, ROS) y provoca su hipertrofia. Se genera un cambio de sustrato energético denominado inflexibilidad metabólica por abundancia de TAG a la oxidación, la cual se vuelve menos eficiente. La modificación del citoesqueleto y la disfunción sarcomérica alteran la contractibilidad de los miocitos^{62,63, 64,65}.

La EM, a través de ceramidas y diacilglicerol generados del metabolismo no oxidativo de TAG y por el depósito de AGE, genera lipotoxicidad y apoptosis celular, lo cual favorece la disfunción

miocárdica, proliferación de fibroblastos y producción de colágeno que unido al depósito de TAG contribuye al aumento de la matriz extracelular y a la fibrosis. En esta etapa, el ecocardiograma *doppler* evidencia disfunción diastólica con alteración del flujo de llenado ventricular. La resonancia magnética nuclear (RMN) detecta mediante realce tardío de gadolinio fibrosis y mediante mapeo T1 aumento de matriz extracelular edema^{66,67}.

Con el avance de la enfermedad se manifiesta la hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, principal característica estructural de la miocardiopatía diabética, progresión de la rigidez y mayor deterioro de la función diastólica, con aumento de las presiones de fin de diástole y auricular lo que predispone a la fibrilación auricular^{68,69}.

La hipertrofia, la disminución del volumen diastólico y la relación masa/volumen aumentada conforman el remodelado concéntrico y la alteración de la geometría ventricular. En este período, aunque la función sistólica es normal, es frecuente la manifestación clínica de IC. La rigidez aórtica, consecuencia de la remodelación del VI, altera la interacción arterial-ventricular, aumenta la postcarga ventricular y complementa el desarrollo de la hipertrofia^{67,70}.

El último estadio evidencia disfunción sistólica, manifestada por FE disminuida, con dilatación miocárdica y mayor aumento de la masa del VI⁷¹.

Diagnóstico de la IC en personas con DM

A) Semiología

Los signos clínicos se relacionan con la sobrecarga de volumen, de presión y/o a la disminución del gasto cardíaco: el ritmo de galope, la ingurgitación yugular y el reflujo hepatoyugular tienen un alto valor predictivo de IC^{72,73}.

La disnea es el síntoma cardinal; es predictor de hospitalizaciones y se relaciona con la mortalidad por IC⁷². También se constata ortopnea, disnea paroxística nocturna, bendopnea (disnea a la flexión) y edema agudo de pulmón. La disminución del gasto cardíaco se asocia a fatiga, debilidad, confusión mental y *shock*. La hipotensión, taquicardia, cianosis y pulso paradójico indican severidad del cuadro^{17,74}. La sensibilidad y especificidad de cada uno de estos signos clínicos varía por lo cual deben utilizarse varios de los mismos o bien combinarlos con otros elementos (por ejemplo, biomarcadores) para alcanzar el diagnóstico de IC.

B) Laboratorio

La albuminuria y el aumento de la A1c son

fuertes predictores de desarrollo de IC. Además, la mortalidad aumenta tanto con A1c muy elevada como muy baja, con un patrón de curva en U (A1c: <6% y ≥10% se asocian a aumento de mortalidad). La analítica también debe incluir: hemograma, ya que la anemia puede agravar la IC, ionograma y función renal para evaluar pronóstico y eventual tratamiento diurético. Otros estudios complementarios de utilidad son: hepatograma (que se altera si hay congestión hepática), perfil tiroideo (un hipertiroidismo podría desencadenar una fibrilación auricular) y serología para Chagas (causa muy frecuente de IC en nuestro medio), principalmente si existe bloqueo de rama derecha en el ECG⁷⁵.

Un biomarcador es una característica objetivamente medida y evaluada como indicador de procesos normales o patológicos⁷⁶. Uno de los más estudiados en IC es el pro-péptido natriurético cerebral (pro-BNP, por sus siglas en inglés), el cual se divide en BNP (péptido natriurético cerebral) y NT-proBNP (fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral o tipo B), siendo estas fracciones del mismo las más utilizadas en su medición plasmática. El NT-proBNP, por su estabilidad y vida media, es el más utilizado en forma ambulatoria. Es liberado por el ventrículo izquierdo ante aumentos de presión/volumen y por ello su alto valor predictivo negativo (VPN) aplica más con FEr que ante FEp donde la hipertrofia normaliza el estrés de la pared. Niveles menores a 125 pg/ml tienen un alto VPN para descartar IC (probabilidad de no tener IC, cuando la prueba es negativa) en el paciente ambulatorio⁷⁴. Aumenta con la edad o la ERC y disminuye en obesidad. Su determinación es útil para pacientes sintomáticos con duda diagnóstica, con probabilidad intermedia de IC, diagnóstico diferencial de disnea, disfunción ventricular izquierda asintomática, estratificación de riesgo y pronóstico, y monitorización del tratamiento. No se recomienda el cribado en pacientes asintomáticos^{77,78}. Los puntos de corte varían en relación con la edad (Tabla 3). Los péptidos natriuréticos no deben emplearse como elementos aislados, sino incluirlos como una herramienta más al momento de la valoración general del paciente.

Otro biomarcador pronóstico evaluado en el estudio *Suivi Rénal, DIABète de type 2 et GENE-tique* (SURDIAGENE) fue la región media-adrenomodulina (MR-proADM), pero en DM no aportó información predictiva significativa comparada con el NT-pro BNP, al igual que la troponina de alta sensibilidad^{79,70}.

NT-PRO-BNP	IC improbable	IC probable (considerar otros diagnósticos diferenciales)	IC altamente probable
<50 años	<300 pg/ml	300-450 pg/ml	>450 pg/ml
50-75 años	<300 pg/ml	450-900 pg/ml	>900 pg/ml
>75 años	<300 pg/ml	900-1800 pg/ml	>1.800 pg/ml

Fuente: Adaptado de Ezekowitz J *Can J Cardiol* 2017 Nov; 33(11):1342-433. IC: insuficiencia cardíaca.

Tabla 3: Puntos de corte de NT-pro-BNP en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca.

C) Electrocardiograma

La mayoría de las personas con IC con FEr tiene un electrocardiograma (ECG) anormal. Un ECG normal tiene un valor predictivo negativo alto (98%) para disfunción sistólica⁸¹.

D) Ecocardiografía

Es una técnica de imágenes no invasiva y segura que proporciona información sobre la anatomía cardíaca (volúmenes, geometría, masa), la motilidad parietal y la función ventricular; se emplea para el diagnóstico y seguimiento de insuficiencia cardíaca.

La ecocardiografía evalúa:

- Función sistólica ventricular izquierda: a través de la FE del ventrículo izquierdo (ver: Clasificación)⁸². Sin embargo, el punto de corte es relativamente arbitrario. La FE no equivale exactamente a los índices de contractilidad dado que depende en gran medida de la precarga, la postcarga y la frecuencia cardíaca.

- Función diastólica ventricular izquierda: se mide a través de la evaluación de los patrones de llenado ventricular. Permite detectar anomalías en el llenado ventricular en los pacientes sintomáticos con la FE preservada⁸².

E) Ecocardiografía transesofágica

Aconsejada en pacientes con una ventana inadecuada para la realización de ecografía transtorácica (obesos, pacientes con ventilación mecánica), pacientes con valvulopatías complicadas (especialmente en válvula aórtica, mitral o mecánica), ante la sospecha de endocarditis, en enfermedades cardíacas congénitas o cuando se pretende descartar un trombo en el apéndice auricular izquierdo en pacientes con fibrilación auricular.

F) Ecocardiografía de estrés

Permite detectar isquemia, valorar la viabilidad miocárdica y la función diastólica. Asimismo, es útil para la correlación entre las alteraciones cardíacas y la aparición de síntomas en el esfuerzo.

G) Resonancia magnética cardíaca

Es una técnica para evaluar con la mayor exactitud y reproducibilidad los volúmenes, la masa y la función global de ambos ventrículos⁸³. Permite además evaluar enfermedades valvulares, pericárdicas, cardiopatías congénitas complejas y tumores cardíacos. El uso de gadolinio proporciona evidencia sobre la inflamación, infiltración y cicatrices ante infarto, miocarditis, pericarditis, miocardiopatías y enfermedades infiltrativas y de depósito. Las limitaciones son los costos, la disponibilidad, las personas con arritmias, dispositivos implantados y la intolerancia del paciente^{83,84}.

Control glucémico en personas con diabetes e IC

Como se mencionó anteriormente, la reducción del 1% de la A1c mostró disminuir el 16% el desarrollo de IC en pacientes de reciente comienzo en el UKPDS¹⁶, pero el estricto control no logró reducir las internaciones por IC en este mismo estudio, así como tampoco se demostró en los estudios *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group* (ACCORD), *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE) ni *Veteran Affairs Diabetes Trial* (VADT). Por el contrario, podría existir un incremento en la incidencia de IC con el descenso glucémico rápido^{85,86,87}.

Antidiabéticos que podrían aumentar el riesgo de IC

- Insulina. No está claro el rol de la insulina en el desarrollo de IC⁸⁰. En estudios randomizados y controlados (UKPDS, *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes -BARI 2D-*, *Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention -ORIGIN-*) no se reportó aumento en la incidencia de IC^{88,16,89}. En un análisis *post hoc* del estudio ORIGIN, en pacientes con diabetes de reciente comienzo, no se demostró aumento del riesgo de IC⁹⁰.

- Sulfonilureas (SU). Se ha postulado que las SU podrían afectar el pre-acondicionamiento isquémico a través de su efecto en los canales de potasio a nivel cardíaco. Sin embargo, es difícil establecer la relevancia clínica de dicho mecanismo y existe diferencia en la afinidad por los subtipos de receptores por las diferentes SU. Estudios retrospectivos que compararon metformina y SU reportaron que el uso de SU se asocia con ma-

yor riesgo de IC⁸⁰. Sin embargo, no hay un ensayo definitivo de desenlace cardiovascular que evalúe específicamente la seguridad CV ni el impacto en la incidencia de IC de este grupo de fármacos.

- Tiazolidinedionas (TZD). A través de la expansión de volumen, mediada por los receptores PPAR α (*peroxisomal proliferator activated receptors α* , PPARs) en los canales de sodio del túbulo colector a nivel renal, las TZD se asocian a un aumento de la incidencia de IC⁹¹. Este efecto es más marcado con rosiglitazona (estudio *Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes in Oral Agent Combination Therapy for Type 2 Diabetes*, RECORD) en comparación con pioglitazona (estudio *PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events*, ProActive), pero no existen estudios que comparen ambos fármacos en forma directa^{92,93}. Las TZD están contraindicadas en personas con IC en CF III-IV.

- Inhibidores DPP-4 (iDPP-4). En este grupo de fármacos se han demostrado perfiles bien diferenciados en cuanto al riesgo de IC. La saxagliptina se asoció con un incremento del 27% (IC 95 1,07-1,5; p:0,007) del riesgo de internaciones por IC (estudio *Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53* (SAVOR-TIMI-53) y la alogliptina se asoció con un incremento del 19% de internaciones por IC, aunque no alcanzó significancia estadística (IC 0,89-1,58; p:0,22)^{94,95}. Por otro lado, tanto la sitagliptina (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*, TECOS) como la linagliptina (*Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*, CARMELINA) mostraron un efecto neutro en relación a la IC y son una alternativa segura para el tratamiento de los pacientes con diabetes e IC^{96,97}.

Drogas antidiabéticas sin efectos sobre IC (neutras)

- Agonistas del receptor GLP-1. Si bien los análogos del GLP-1 se postularon como protectores de injuria de reperfusión postinfarto y algunos otros mecanismos que podrían mejorar la función ventricular post evento⁸⁰, en los distintos estudios de seguridad cardiovascular (*The Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*, LEADER, *liraglutide*; *Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabe-*

tes SUSTAIN 6, semaglutida; *Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowerin*, EXSCEL, exenatida; *Evaluation of LIXisenatide in Acute coronary syndrome*, ELIXA, lixisenatida) mostraron un efecto neutro sobre el riesgo de IC^{98,99, 100,101}.

Drogas antidiabéticas que podrían reducir el riesgo de IC

- Metformina. No existen estudios randomizados que evalúen específicamente el riesgo de IC en pacientes tratados con metformina. En nueve estudios de cohorte incluidos en una revisión sistemática, la metformina se asoció con un 20% de reducción de mortalidad (comparada principalmente con SU) y 7% de reducción de internaciones por todas las causas^{102,103}. En un metaanálisis en red -que comparó el riesgo de IC con los diferentes antidiabéticos tomando datos de 91 ensayos controlados, con 171.253 pacientes y 4.163 reportes de IC- la metformina se ubicó segunda en el *ranking* (luego de los iSGLT-2) como mejor opción para el tratamiento de la diabetes en relación con el riesgo de IC^{102,103}.

- Inhibidores SGLT-2 (iSGLT-2). El estudio *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients*, EMPA-REG OUTCOME (empagliflozina), fue el primero de estos estudios de seguridad CV en demostrar un claro beneficio CV al cambiar el paradigma de tratamiento de las personas con DM2. Incluyó 7.020 pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida, y demostró una reducción del resultado primario compuesto por muerte por causa CV, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular no fatal (*Major Adverse Cardiovascular Events*, MACE) del 14% en el grupo tratado con empagliflozina y una reducción del 35% de hospitalización por IC (punto final secundario)¹⁰⁴. En el programa *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study* (CANVAS, canagliflozina), el grupo tratado alcanzó una reducción del 14% del MACE y del 33% de las internaciones por IC¹⁰⁵. El estudio *Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58*, DECLARE TIMI-58 (dapagliflozina) exploró los iSGLT-2 en paciente de menor riesgo (con ECV o con múltiples FRC), en el cual la dapagliflozina demostró una reducción no significativa del MACE y una disminución significativa del 17% del segundo compuesto primario (muerte CV u hospitalización por IC)¹⁰⁶.

Un metaanálisis que incluyó 34.322 pacientes

de los estudios EMPA-REG, CANVAS y DECLARE-TIMI 58, con un total de 60% con enfermedad CV previa y un 11,3% con antecedentes de IC, los iSGLT-2 redujeron eventos cardíacos mayores (MACE) en un 11% en aquellos con enfermedad aterosclerótica establecida pero no se observó este beneficio en el grupo de sujetos sin enfermedad CV previa. En cambio, los iSGLT-2 redujeron el riesgo de muerte CV u hospitalización por IC un 23% tanto en pacientes con o sin enfermedad CV previa e independientemente de la historia de IC¹⁰⁷. En el metaanálisis en red mencionado previamente se evidenció que, en términos de riesgo de insuficiencia cardíaca, los iSGLT-2 son la opción más favorable entre todas las clases de antidiabéticos^{107,103}.

Tratamiento de la IC en pacientes con DM

Las guías y posicionamientos de las Sociedades Europea y Americana de Cardiología consideran a la DM una comorbilidad de importancia en pacientes con IC, aunque al momento de enfocar el tratamiento farmacológico no diferencian si el paciente presenta DM; la recomendación se basa en su clase funcional y FE^{86,87}.

Tratamiento de pacientes con DM e ICFer

El tratamiento en general de este fenotipo de IC no difiere de los pacientes que no presentan DM.

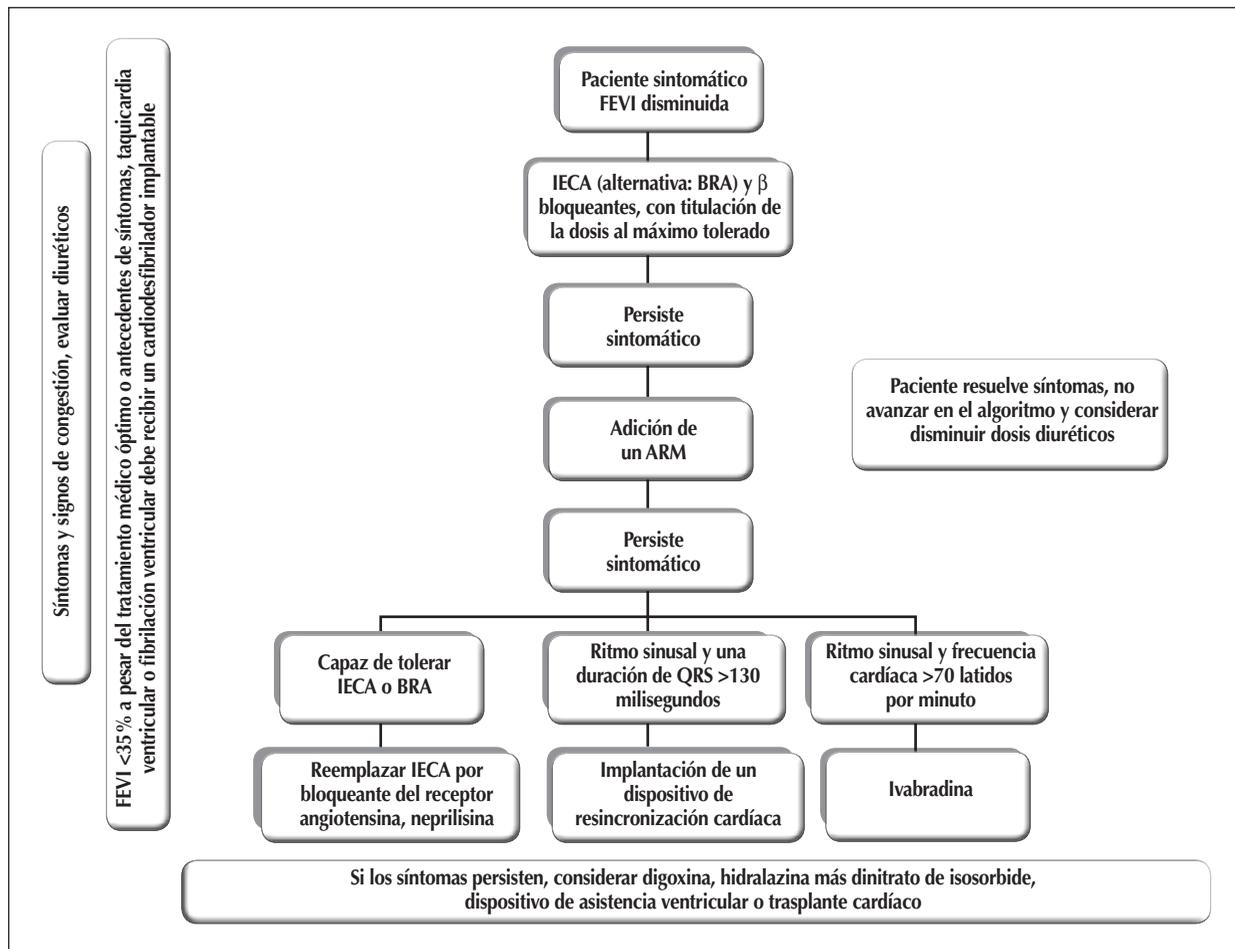
En pacientes sintomáticos con IC II-IV de *New York Heart Association* (NYHA) y fracción eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) <40% se recomienda el tratamiento con inhibidor eje renina angiotensina (IECA) o antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA II) y β bloqueantes, con titulación de la dosis al máximo tolerado. Si los pacientes todavía están sintomáticos y exhiben una FEVI <35%, se recomienda la adición de un antagonista de los receptores de mineralocorticoides (ARM). Si aún persisten sintomáticos, existen varias opciones terapéuticas:

- En pacientes que son capaces de tolerar IECA o ARA II, el sacubitril (un inhibidor de la neprilisina) debe usarse para reemplazar los IECA o ARA II dado que demostró mejoría en la supervivencia y calidad de vida en este grupo de pacientes.

- En pacientes con ritmo sinusal, bloqueo completo de rama izquierda y una duración del complejo >130 milisegundos, que persisten sintomáticos a pesar del tratamiento médico óptimo, se recomienda la implantación de un dispositivo de resincronización cardíaca.

- Pacientes con ritmo sinusal y frecuencia cardíaca >70 latidos por minuto deberían recibir ivabradina.
- Pacientes con síntomas y signos de congestión deben recibir diuréticos.

- Pacientes con FEVI <35%, a pesar del tratamiento médico óptimo o antecedentes de taquicardia ventricular o fibrilación ventricular, tienen indicación de un cardiodesfibrilador implantable (CDI)⁵³.



Fuente: Modificado de Diabetes mellitus and heart failure. Lehrke M, Marx N. Am J Cardiol 2017; 120 (suppl): S37eS47 (71).

FEVI: fracción eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor eje renina angiotensina; BRA: bloqueante receptor angiotensina; ARM: antagonista del receptor de mineralocorticoide.

Figura 1: Algoritmo de tratamiento en ICFeR.

Tratamiento de pacientes con DM e ICFeP

Actualmente el tratamiento en este fenotipo no demostró reducir la mortalidad o morbilidad, por lo tanto, las guías recomiendan el tratamiento de cualquier comorbilidad coexistente (por ejemplo, hipertensión, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Además, el tratamiento sintomático generalmente incluye diuréticos, especialmente en pacientes con congestión, por ende, hasta el momento el control de los síntomas es el principal objetivo terapéutico⁷¹.

No existen restricciones específicas sobre el

uso de medicamentos para el tratamiento de la IC en personas con DM¹⁰⁸.

Hasta ahora no existe evidencia de una respuesta al tratamiento diferente en pacientes con o sin DM en los grandes ensayos de IC. Sin embargo, estos datos se deben a la falta de ensayos dedicados a pacientes con IC y DM2. En consecuencia, la interpretación puede ser un desafío, en particular dado que la población con DM2 a menudo difiere en comparación con la población sin DM2 en la duración de la enfermedad, el control metabólico y la carga de enfermedad vascular⁸⁶.

Nuevas perspectivas en el tratamiento

El estudio *Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction* (DAPA HF), recientemente publicado, incluyó 4.744 pacientes con insuficiencia cardíaca (clases II-IV de NYHA) y fracción de eyección reducida en 20 países, randomizados a 10 mg/día de dapagliflozina vs placebo y menos de la mitad de ellos tenía diagnóstico de diabetes. El objetivo primario combinado incluyó:

- Tiempo transcurrido hasta la presentación inicial de muerte por causas cardiovasculares.
- Hospitalización por insuficiencia cardíaca.
- Consulta a urgencias por insuficiencia cardíaca desde la aleatorización hasta aproximadamente tres años.

El objetivo primario ocurrió en el 16,3% de los pacientes que recibió dapagliflozina vs un 21,2% que recibió placebo (HR 0,74; IC95% 0,65-0,85). La diferencia continuó siendo significativa al analizar los componentes por separado. Los resultados fueron casi idénticos en los pacientes con y sin diagnóstico de diabetes¹⁰⁹. De los pacientes incluidos, el 67% presentaba IC en CF II y observando los promedios de frecuencia cardíaca y tensión arterial al inicio del estudio, las dosis de los fármacos utilizados podrían, quizás, haberse optimizado. Por otro lado, sólo el 10% de los pacientes en cada grupo recibía la combinación de sacubitril-valsartán, combinación de inhibidor de neprilisina con un ARA II¹¹⁰.

Este estudio supone un avance hacia una nueva línea terapéutica en IC. En la actualidad, diversos ensayos clínicos evalúan la eficacia de otros iSGLT-2 en pacientes con IC, con lo que establecerán si este beneficio es efecto de clase.

En resumen:

- En personas con IC FE_r con o sin DM y CF II-IV según su estadio sintomático debería considerarse el tratamiento con:
 - IECA/ ARA II o bien sacubitril/valsartán.
 - Betabloqueantes.
 - Antagonistas de los mineralocorticoides.
- En personas con IC FE_p y sin DM:
 - Control adecuado de las comorbilidades.
 - Control de la sobrecarga hidrosalina.

Pronóstico

La DM se asocia a un mayor riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por IC, con mayor impacto en los pacientes con FE_p (HR ajustado

2,0; IC95% 1,70-2,36) que en los pacientes con FE_r (HR ajustado 1,60; IC95% 1,44-1,77). Para la mortalidad por todas las causas, el riesgo conferido por DM es similar en los dos grupos (HR ajustada 1,84; IC95% 1,51-2,26 y HR ajustada 1,55; IC95% 1,38-1,74)¹¹¹. En la relación con la A1c se ha observado una curva en U: los valores menores a 6% y mayores de 10% se asocian con un aumento en la incidencia de IC con un HR de 1,6 (IC95% 1,38-1,86) y 1,8 (IC95% 1,6-2,16) respectivamente¹¹². En pacientes con DM2 un aumento de un punto de A1c se asocia a un incremento del 8% del riesgo de padecer IC, así como su descenso disminuye 16% dicho riesgo¹¹³.

Los riesgos de internación y mortalidad CV son crecientes en pacientes con IC asociada a DM conocida, no conocida o disglucemia en comparación con pacientes sin DM, con HR de 1,64 (IC95% 1,43-1,87), 1,39 (IC95% 1,17-1,64) y 1,27 (IC95% 1,10-1,47) respectivamente¹¹⁴.

Prevención de IC en pacientes con DM2

Prevenir, diagnosticar y tratar los factores de riesgo cardiovascular (FRCV: sedentarismo, tabaquismo, consumo de alcohol, HTA, DM, ERC, dislipemia, obesidad, relación albuminuria/creatininuria [RAC] aumentada) y las condiciones que causan la EC conducen a una reducción en el desarrollo de IC⁷⁷.

En personas con DM y sobrepeso u obesidad, indicar un plan alimentario hipocalórico y actividad física regular para lograr y mantener un peso saludable¹¹⁵, mejorar el control glucémico y reducir los FRCV¹¹⁶.

La pérdida de peso inducida por *bypass* gástrico en Y de Roux o banda gástrica ajustable normaliza la disfunción diastólica del VI en el 42% de pacientes tratados¹¹⁷.

Los patrones de alimentación cardioprotectores como dieta *Dash* y dieta Mediterránea son los más ampliamente recomendados y estudiados, y mejoran el control glucémico¹¹⁸ y reducen los principales eventos CV^{118,119}.

Se aconseja a las personas con DM y disglucemia abandonar el hábito tabáquico para reducir el riesgo CV. Según el riesgo CV y el nivel de colesterol LDL, las estatinas son el tratamiento hipolipemiante de primera elección en personas con DM y dislipemia¹²⁰.

El control de la HTA se asocia con una disminución del riesgo de desarrollo de IC¹²¹ y de mortalidad atribuible a DM¹²².

CONCLUSIONES

La DM y la IC están frecuentemente asociadas. La presencia de una de estas patologías aumenta el riesgo de padecer la otra en forma independiente lo que demuestra una relación bidireccional. El diagnóstico de IC es eminentemente clínico. Los valores de NT-proBNP menores a 125 pg/ml descartarían el diagnóstico de IC. La ecocardiografía es de utilidad para confirmar el diagnóstico, clasificar y realizar el seguimiento de la IC.

La mayor edad, la mayor duración de la DM y las complicaciones crónicas derivadas de la DM se asocian en forma variable pero significativa con una mayor incidencia de IC. Las personas con DM presentan múltiples comorbilidades, teniendo algunas un rol causal directo como la HTA, la enfermedad coronaria o la enfermedad renal crónica, mientras que otras son factores de riesgo (obesidad, síndrome metabólico, otros) para el desarrollo de IC. La DM, además, empeora el pronóstico de la IC.

El tratamiento de la IC en personas con DM es el mismo que el tratamiento de la IC en pacientes sin DM.

Para el tratamiento de la DM en presencia de IC existen fármacos que podrían aumentar el riesgo de IC (las SU, las TZD, la saxagliptina y la alogliptina), algunos con efecto neutro (AR GLP-1) y otros que podrían reducir el riesgo (metformina e iSGLT-2). Serán fundamentales más investigaciones y el trabajo en equipo interdisciplinario para un mejor abordaje de las personas con ambas enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

- Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet* 2015 May 23; 385(9982):2107-17.
- Perna E, Coronel ML, Echazarreta D, Canella P. Revisión de insuficiencia cardíaca en Argentina. Avances y retrocesos luego de dos décadas de registros y más de 19.000 pacientes incluidos. *Insuficiencia Cardíaca* 2015;10(1):2-10.
- Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. *Curr Heart Fail Rep* 2014 Dec; 11(4):404-15.
- Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, Ferrara N, Ferrara P, Canonic S, Varricchio M, Rengo F. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. *Diabetes Metab* 1997 Jun; 23(3):213-8.
- Giugliano D, Meier JJ, Esposito K. Heart failure and type 2 diabetes: from cardiovascular outcome trials, with hope. *Diabetes Obes Metab* 2019 May; 21(5):1081-7.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJV, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ, Wilkoff BL; American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013 Oct 15; 62(16):e147-239.
- Marino J, Barisani JL, Thierer J, et al. Consenso de insuficiencia cardíaca crónica. *Revista Argentina de Cardiología* 2016; 84(3):2-49.
- Dolgin M. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. Little, Brown Medical Division; 1994:334.
- Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Cardiac Failure Review* 2017; 03(01):7.
- IDF Diabetes Atlas 9th Edition 2019 (Internet). Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org/en/>.
- Roger VL. Epidemiology of heart failure (Internet). *Circulation Research* 2013; Vol. 113: 646-59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/circresaha.113.300268>.
- Perel C. Insuficiencia cardíaca y diabetes. Nuevos tratamientos para la diabetes. *Insuficiencia Cardíaca* 2018; 13(4):155-69.
- Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau J-L, Drury PL, Esmatjes E, Hricik D, Parikh CR, Raz I, Vanhille P, Wiegmann TB, Wolfe BM, Locatelli F, Goldhaber SZ, Lewis EJ; Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. Collaborative study group. Cardiovascular outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003 Apr 1;138(7):542-9.
- Carr AA, Kowey PR, Devereux RB, Brenner BM, Dahlöf B, Ibsen H, Lindholm LH, Lyle PA, Snapinn SM, Zhang Z, Edelman JM, Shahinfar S. Hospitalizations for new heart failure among subjects with diabetes mellitus in the RENAAL and LIFE studies. *Am J Cardiol* 2005 Dec 1; 96(11):1530-6.
- Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974 Jul; 34(1):29-34.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000 Aug 12; 321(7258):405-12.
- Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, Deswal A, Dickson VV, Kosiborod MN, Lekavich CL, McCoy RG, Mentz RJ, Piña IL; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and the Heart Failure Society of America. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation* 2019 Aug 13; 140(7):e294-324.
- Aronow WS, Ahn C. Incidence of heart failure in 2,737 older persons with and without diabetes mellitus. *Chest* 1999 Mar; 115(3):867-8.
- Boonman-de Winter LJM, Rutten FH, Cramer MJM, Landman MJ, Liem AH, Rutten GEHM, Hoes AW. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012 Aug; 55(8):2154-62.
- Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004 Mar; 27(3):699-703.
- Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, Selby JV. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001 Jun 5; 103(22):2668-73.

22. Barzilay JI, Kronmal RA, Gottdiener JS, Smith NL, Burke GL, Tracy R, Savage PJ, Carlson M. The association of fasting glucose levels with congestive heart failure in diabetic adults > or =65 years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2004 Jun 16; 43(12):2236-41.
23. Baliga V, Sapsford R. Review article: diabetes mellitus and heart failure. An overview of epidemiology and management. *Diab Vasc Dis Res* 2009 Jul; 6(3):164-71.
24. Doehner W, Rauchhaus M, Ponikowski P, Godsland IF, von Haehling S, Okonko DO, Leyva F, Proudler AJ, Coats AJS, Anker SD. Impaired insulin sensitivity as an independent risk factor for mortality in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005 Sep 20; 46(6):1019-26.
25. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Leor J, Boyko V, Mandelzweig L, Behar S. Status of glucose metabolism in patients with heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002 Sep 1; 90(5):529-32.
26. Egstrup M, Kistorp CN, Schou M, Høfsten DE, Møller JE, Tuxen CD, Gustafsson I. Abnormal glucose metabolism is associated with reduced left ventricular contractile reserve and exercise intolerance in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013 Apr; 14(4):349-57.
27. Kistorp C, Galatius S, Gustafsson F, Faber J, Corell P, Hildebrandt P. Prevalence and characteristics of diabetic patients in a chronic heart failure population. *Int J Cardiol* 2005 Apr 20; 100(2):281-7.
28. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgerisson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmborg K, Sigurdsson G, Rydén L. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care* 2005 Mar; 28(3):612-6.
29. Clodi M, Resl M, Stelzeneder D, Pacini G, Tura A, Mörtl D, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, Riedl M, Anderwald-Stadler M, Luger A, Pacher R, Hülsmann M. Interactions of glucose metabolism and chronic heart failure. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009 Mar; 117(3):99-106.
30. Flores-Le-Roux JA, Benaiges Boix D, Pedro-Botet J. Heart failure and development of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin* 2012 May 12; 138(13):579-83.
31. Sarma S, Mentz RJ, Kwasny MJ, Fought AJ, Huffman M, Subacius H, Nodari S, Konstam M, Swedberg K, Maggioni AP, Zannad F, Bonow RO, Gheorghide M; EVEREST investigators. Association between diabetes mellitus and post-discharge outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail* 2013 Feb; 15(2):194-202.
32. Greenberg BH, Abraham WT, Albert NM, Chiswell K, Clare R, Stough WG, Gheorghide M, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CV, Young JB, Fonarow GC. 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 Aug; 154(2):277.e1-8.
33. Bauters C, Lamblin N, Mc Fadden EP, Van Belle E, Millaire A, de Groote P. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovasc Diabetol* 2003 Jan 8; 2:1.
34. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, Butler J, Filippatos G. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016 Jul; 18(7):744-58.
35. Tune JD, Goodwill AG, Sassoon DJ, Mather KJ. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Transl Res* 2017 May; 183:57-70.
36. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, Dunbar SB, Francis GS, Horwich T, Jessup M, Kosiborod M, Pritchett AM, Ramasubbu K, Rosendorff C, Yancy C; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Hypertension, and Council on Quality and Outcomes Research. Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in chronic heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016 Dec 6; 134(23):e535-78.
37. Chen G, McAlister FA, Walker RL, Hemmelgarn BR, Campbell NRC. Cardiovascular outcomes in framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. *Hypertension* 2011 May; 57(5):891-7.
38. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002 Aug 1; 347(5):305-13.
39. Carbone S, Lavie CJ, Arena R. Obesity and heart failure: focus on the obesity Paradox. *Mayo Clin Proc* 2017 Feb; 92(2):266-79.
40. Ingelsson E, Arnlöv J, Lind L, Sundström J. Metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men. *Heart* 2006 Oct; 92(10):1409-13.
41. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001 Sep; 24(9):1614-9.
42. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004 Aug; 27(8):1879-84.
43. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferovic PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020 ; 41 (2) :255-323. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
44. Kottgen A, Russell SD, Loehr LR, Crainiceanu CM, Rosamond WD, Chang PP, Chambless LE, Coresh J. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol* 2007 Apr; 18(4):1307-15.
45. Vaur L, Gueret P, Lievre M, Chabaud S, Passa P. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, CArdiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care* 2003; 26:855-60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.3.855>.
46. Gulsin GS, Athithan L, McCann GP. Diabetic cardiomyopathy: prevalence, determinants and potential treatments. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2019 Mar 27; 10.
47. An D, Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006 Oct; 291(4):H1489-506.
48. Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH. Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation* 2007 Jul 24; 116(4):434-48.
49. Rossen JD. Abnormal microvascular function in diabetes: relationship to diabetic cardiomyopathy. *Coron Artery Dis* 1996 Feb; 7(2):133-8.
50. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993 Dec; 88(6):2510-6.
51. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilation in experimental diabetes. *J Clin Invest* 1991 Feb; 87(2):432-8.
52. Sebbag L, Forrat R, Canet E, Wiernsperger N, Delaye J, Renaud S, De Lorgeril M. Effect of experimental non-insulin requiring diabetes on myocardial microcirculation during ischaemia in dogs. *Eur J Clin Invest* 1994 Oct; 24(10):686-90.
53. van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, Falcao-Pires I, Musters RJ, Kupreishvili K, Ijsselmuiden AJJ, Schalkwijk CG, Bronzwaer JGF, Diamant M, Borbély A, van der Velden DJ, Stienen GJM, Laarman GJ, Niessen HWM, Paulus WJ. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation* 2008 Jan 1; 117(1):43-51.

54. Heymes C, Vanderheyden M, Bronzwaer JG, Shah AM, Paulus WJ. Endomyocardial nitric oxide synthase and left ventricular preload reserve in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1999 Jun 15; 99(23):3009-16.
55. Asbun J, Villarreal FJ. The pathogenesis of myocardial fibrosis in the setting of diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006 Feb 21; 47(4):693-700.
56. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med* 2016 May; 26(4):364-73.
57. Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis. *Circ Res* 2016 Jun 24; 119(1):91-112.
58. Frieler RA, Mortensen RM. Immune cell and other noncardiomyocyte regulation of cardiac hypertrophy and remodeling. *Circulation* 2015 Mar 17; 131(11):1019-30.
59. Mann DL. The emerging role of innate immunity in the heart and vascular system: for whom the cell tolls. *Circ Res* 2011 Apr 29; 108(9):1133-45.
60. Yan SF, Ramasamy R, Naka Y, Schmidt AM. Glycation, inflammation, and RAGE: a scaffold for the macrovascular complications of diabetes and beyond. *Circ Res* 2003 Dec 12; 93(12):1159-69.
61. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007 Jun 26; 115(25):3213-23.
62. Waddingham MT, Edgley AJ, Tsuchimochi H, Kelly DJ, Shirai M, Pearson JT. Contractile apparatus dysfunction early in the pathophysiology of diabetic cardiomyopathy. *World J Diabetes* 2015 Jul 10; 6(7):943-60.
63. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, Nesser HJ, Khandheria B, Narula J, Sengupta PP. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2010 Apr; 23(4):351-69.
64. Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Thibault H, Pignonblanc PG, Croisille P, Ovize M, Groisne L, Moulin P, Gillebert TC, Derumeaux G. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy? *J Am Soc Echocardiogr* 2011 Nov; 24(11):1268-75.e1.
65. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia* 2014 Apr; 57(4):660-71.
66. Ertunc ME, Hotamisligil GS. Lipid signaling and lipotoxicity in metaflammation: indications for metabolic disease pathogenesis and treatment. *Journal of Lipid Research*. 2016; 57: 2099-114. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.R066514>.
67. Levelt E, Mahmood M, Piechnik SK, Ariga R, Francis JM, Rodgers CT, Clarke WT, Sabharwal N, Schneider JE, Karamitsos TD, Clarke K, Rider OJ, Neubauer S. Relationship between left ventricular structural and metabolic remodeling in type 2 diabetes. *Diabetes* 2016 Jan; 65(1):44-52.
68. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Robbins D, Rhoades ER, Howard BV. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000 May 16; 101(19):2271-6.
69. Bonapace S, Valbusa F, Bertolini L, Zenari L, Canali G, Molon G, Lanzoni L, Cecchetto A, Rossi A, Mantovani A, Zoppini G, Barbieri E, Targher G. Early impairment in left ventricular longitudinal systolic function is associated with an increased risk of incident atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2017; 31:413-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.10.032>.
70. Gjesdal O, Bluemke DA, Lima JA. Cardiac remodeling at the population level-risk factors, screening, and outcomes. *Nature Reviews Cardiology* 2011; 8:673-85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2011.154>
71. Lehrke M, Marx N. Diabetes mellitus and heart failure. *Am J Med* 2017 Jun; 130(6S):S40-50.
72. Umaña-Giraldo HJ, et al. Semiología y diagnóstico diferencial de la insuficiencia cardíaca crónica. *Rev Med Risaralda* 2018; 23(1):49-57.
73. Panzitta MC, Sinay I. Insuficiencia cardíaca y diabetes. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* 2018; 52(1):25-34.
74. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, Edelmann F, Fu M, Guazzi M, Lam CSP, Lancellotti P, Melnitsky V, Morris DA, Nagel E, Pieske-Kraigher E, Ponikowski P, Solomon SD, Vasan RS, Rutten FH, Voors AA, Ruschitzka F, Paulus WJ, Seferovic P, Filippatos G. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019 Oct 21; 40(40):3297-317.
75. Tafur JD, Ventura HO. Bidirectional impact of two chronic diseases: heart failure and diabetes mellitus. *Medwave* 2016; 16: e6823-e6823. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2016.6823>.
76. Paredes C A, Vega J, de León A, Kanacri A, Castro P, Baeza R. Clinical usefulness of biomarkers in cardiac failure. *Rev Med Chil* 2013 Dec; 141(12):1560-9.
77. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, Giannetti N, Grzeslo A, Hamilton PG, Heckman GA, Howlett JG, Koshman SL, Lepage S, McKelvie RS, Moe GW, Rajda M, Swiggum E, Virani SA, Zieroth S, Al-Hesayen A, Cohen-Solal A, D'Astous M, De S, Estrella-Holder E, Fremes S, Green L, Haddad H, Harkness K, Hernandez AF, Kouz S, LeBlanc M-H, Masoudi FA, Ross HJ, Roussin A, Sussex B. 2017 Comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol* 2017 Nov; 33(11):1342-433.
78. Montesino N, Figueredo M, García Y, et al. Péptido natriurético tipo B. Utilidad clínica. *Remij* 2013; 14(1):115-33.
79. Fraty M, Velho G, Gand E, Fumeron F, Ragot S, Sosner P, Mohammedi K, Gellen B, Saulnier P-J, Halimi J-M, Montaigne D, Ducrocq G, Rehman M, Marre M, Roussel R, Hadjadj S; SURDIAGENE Study Group. Prognostic value of plasma MR-proADM vs NT-proBNP for heart failure in people with type 2 diabetes: the SURDIAGENE prospective study. *Diabetologia* 2018 Dec; 61(12):2643-53.
80. Bell DSH, Goncalves E. Heart failure in the patient with diabetes: epidemiology, aetiology, prognosis, therapy and the effect of glucose-lowering medications. *Diabetes Obes Metab* 2019 Jun; 21(6):1277-90.
81. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TR, Sutherland GR, McMurray JJ. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996 Jan 27; 312(7025):222.
82. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007 Oct; 28(20):2539-50.
83. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, van Rossum AC, Shaw LJ, Yucel EK, European Society of cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *J Cardiovasc Magn Reson* 2004; 6(4):727-65.

84. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Hendel RC, Carr JC, Gerstad NA, Gillam LD, Hodgson JM, Kim RJ, Kramer CM, Lesser JR, Martin ET, Messer JV, Redberg RF, Rubin GD, Rumsfeld JS, Taylor AJ, Weigold WG, Woodard PK, Brindis RG, Hendel RC, Douglas PS, Peterson ED, Wolk MJ, Allen JM, Patel MR; American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol* 2006 Oct 3; 48(7):1475-97.
85. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 Jun 12; 358(24):2545-59.
86. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 Jun 12; 358(24):2560-72.
87. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009 Jan 8; 360(2):129-39.
88. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE; BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009 Jun 11; 360(24):2503-15.
89. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012 Jul 26; 367(4):319-28.
90. Gerstein HC, Jung H, Rydén L, Diaz R, Gilbert RE, Yusuf S; ORIGIN Investigators. Effect of basal insulin glargine on first and recurrent episodes of heart failure hospitalization: The ORIGIN Trial (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention). *Circulation* 2018 Jan 2; 137(1):88-90.
91. Basu A, Jensen MD, McCann F, Mukhopadhyay D, Joyner MJ, Rizza RA. Effects of pioglitazone vs glipizide on body fat distribution, body water content, and hemodynamics in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:510-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.29.03.06.dc05-2004>.
92. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JVV. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *The Lancet* 2009; 373: 2125-35. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60953-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60953-3).
93. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Mas-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Škrha J, Smith U, Taton J. 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. *The Lancet* 2005; 366:1279-89. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67528-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67528-9).
94. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Gabriel Steg P, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenson O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 2013; 369: 1317-26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1307684>.
95. White WB, Bakris GL, Bergenstal RM, Cannon CP, Cushman WC, Fleck P, Heller S, Mehta C, Nissen SE, Perez A, Wilson C, Zannad F. Examination of cardiovascular outcomes with alogliptin vs standard of care in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome (EXAMINE). *American Heart Journal* 2011; 162:620-6.e1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2011.08.004>.
96. Green JB, Angelyn-Bethel M, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2015; 373:232-42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1501352>.
97. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, Perkovic V, Rosentock J, Cooper ME, Wanner C, Kahn SE, Toto RD, Zinman B, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Ey-natten M, Marx N; on behalf of the CARMELINA Investigators. Linagliptin effects on heart failure and related outcomes in individuals with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular and renal risk in CARMELINA. *Circulation* 2019; 139:351-61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.118.038352>.
98. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2016; 375:311-22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1603827>.
99. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2016; 375:1834-44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1607141>.
100. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JVV, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif J-C. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *New England Journal of Medicine* 2015; 373:2247-57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1509225>.
101. Holman RR, Angelyn-Bethel M, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, Chan JC, Choi J, Gustavson SM, Iqbal N, Maggioni AP, Marso SP, Ohman P, Pagidipati NJ, Poulter N, Ramachandran A, Zinman B, Hernandez AF. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2017; 377:228-39. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1612917>.
102. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, Vanderloo SE, McAlister FA. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 2013 May; 6(3):395-402.

103. Yang D-Y, He X, Liang H-W, Zhang S-Z, Zhong X-B, Luo C-F, Du Z-M, He J-G, Zhuang X-D, Liao X-X. Comparative outcomes of heart failure among existent classes of anti-diabetic agents: a network meta-analysis of 171.253 participants from 91 randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2019 Apr 8; 18(1):47.
104. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015 Nov 26; 373(22):2117-28.
105. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2017; 377:644-57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1611925>.
106. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde A-M, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019 Jan 24; 380(4):347-57.
107. Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E, Eleftheriadou I, Tentolouris N. SGLT-2 inhibitors: a review of their antidiabetic and cardioprotective effects. *Int J Environ Res Public Health* 2019 Aug 17; 16(16):2965.
108. Bowes CD, Lien LF, Butler J. Clinical aspects of heart failure in individuals with diabetes. *Diabetologia* 2019 Sep; 62(9):1529-38.
109. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Belohlávek J, Böhm M, Chiang C-E, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde A-M; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019 Nov 21; 381(21):1995-2008.
110. Fang JC. Heart-failure therapy. New drugs but old habits? *N Engl J Med* 2019 Nov 21; 381(21):2063-4.
111. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, Solomon SD, Granger CB, Swedberg K, Yusuf S, Pfeffer MA, McMurray JJV; CHARM Investigators. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008 Jun; 29(11):1377-85.
112. Parry HM, Deshmukh H, Levin D, Van Zuydam N, Elder DHJ, Morris AD, Struthers AD, Palmer CNA, Doney ASF, Lang CC. Both high and low HbA1c predict incident heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circ Heart Fail* 2015 Mar; 8(2):236-42.
113. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2009 Jul 28; 54(5):422-8.
114. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B, Martínez F, Starling RC, Desai AS, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, McMurray JJV, Packer M; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial. *Circ Heart Fail* 2016 Jan; 9(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560>.
115. Ofstad AP, Johansen OE, Gullestad L, Birkeland KI, Orvik E, Fagerland MW, Urheim S, Aakhus S. Neutral impact on systolic and diastolic cardiac function of 2 years of intensified multi-intervention in type 2 diabetes: the randomized controlled Askar and Bærum Cardiovascular Diabetes (ABCD) study. *Am Heart J* 2014 Sep; 168(3):280-8.e2.
116. Look AHEAD Research Group, Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010 Sep 27; 170(17):1566-75.
117. Leichman JG, Wilson EB, Scarborough T, Aguilar D, Miller CC, Yu S, Algahim MF, Reyes M, Moody FG, Taegtmeier H. Dramatic reversal of derangements in muscle metabolism and left ventricular function after bariatric surgery. *Am J Med* 2008 Nov; 121(11):966-73.
118. Esposito K, Maiorino MI, Ceriello A, Giugliano D. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2010 Aug; 89(2):97-102.
119. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013 Apr 4; 368(14):1279-90.
120. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl. 1):S103-S123. <https://doi.org/10.2337/dc19S010>.
121. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001 Apr 9; 161(7):996-1002.
122. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998 Sep 12; 317(7160):713-20.