

Consideraciones sobre el abordaje terapéutico en pacientes con diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular

MSc. Namirys González Sánchez¹ , MSc.Dra. Alicia García Pérez¹  y Lic. Maray Fernández Vásquez²

¹ Departamento de Ciencias Clínicas, Universidad de Ciencias Médicas Villa Clara. Santa Clara, Villa Clara, Cuba

² Empresa Comercializadora y Distribuidora de Medicamentos (EMCOMED), Villa Clara. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 9 de junio de 2022

Aceptado: 19 de julio de 2022

Online: 20 de diciembre de 2022

Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no existen conflictos de intereses.

Abreviaturas

ACV: accidente cerebrovascular

DM: diabetes mellitus

DM2: diabetes mellitus tipo 2

EAC: enfermedad arterial coronaria

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

IC: insuficiencia cardíaca

RESUMEN

Conocer las tendencias de las enfermedades crónicas no transmisibles, permite a los profesionales establecer acciones de salud que disminuyan la mortalidad por diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular; afecciones que, con frecuencia, constituyen causas de muerte en la población. Las intervenciones terapéuticas para prevenir, o al menos retrasar, la aparición de complicaciones en las personas con diabetes, se han hecho más intensivas, y las metas de control más estrictas. Un ejemplo es el uso de fármacos como estrategia de prevención cardiovascular; sin embargo, a pesar de ello, los pacientes mantienen un riesgo aumentado en 2-4 veces de enfermedades cardiovasculares y la mortalidad es 1,5-3,6 veces mayor respecto a la población general. Por eso, la búsqueda de estrategias para predecir un evento vascular con mayor exactitud, a partir de la evaluación del riesgo cardiovascular global y de la presencia de aterosclerosis subclínica, constituye actualmente un desafío para los profesionales de la salud.

Palabras clave: Diabetes Mellitus, Enfermedad cardiovascular, Prevención, Tratamiento

Considerations on Therapeutic Approaches in Patients with Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease

ABSTRACT

Understanding the trends of non-communicable chronic diseases enables health-care professionals to establish health interventions aimed at reducing mortality from diabetes mellitus, cardiovascular, and cerebrovascular diseases; conditions that often constitute leading causes of death in the population. Therapeutic interventions to prevent, or at least delay, the onset of complications in individuals with diabetes have become more intensive, with stricter control goals. An example is the use of medications as a cardiovascular prevention strategy; however, despite this, patients still maintain a 2-4 times increased risk of cardiovascular diseases, and mortality is 1.5-3.6 times higher compared to the general population. Therefore, the search for strategies to more accurately predict a vascular event, based on the assessment of overall cardiovascular risk and the presence of sub-clinical atherosclerosis, currently represents a challenge for healthcare professionals.

Keywords: Diabetes Mellitus, Cardiovascular disease, Prevention, Treatment

✉ A García Pérez

Universidad de Ciencias Médicas
Departamento de Ciencias Clínicas.
Carretera Acueducto y Circunvalación. Santa Clara 50200.
Villa Clara, Cuba.

Correo electrónico:
aliciagp@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas con mayor prevalencia en el mundo, aproximadamente 463 millones de adultos sufren esta enfermedad, de los cuales la mitad no habrían sido diagnosticados, lo que genera más de 700 mil millones de dólares en gastos para su atención. Ante el aumento de la obesidad, la inactividad física y la esperanza de vida en la población, se estima que para el año 2045 existirán más de 600 millones de personas en el mundo con diabetes mellitus tipo 2 (DM2)¹⁻³.

DIABETES MELLITUS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Apuntes epidemiológicos

Esta enfermedad endocrino-metabólica permanece infradiagnosticada. El estudio GAMI¹ (*The Glucose Abnormalities in Patients with Myocardial Infarction*) demostró, en el contexto del infarto de miocardio, que la prueba de tolerancia oral a la glucosa detecta DM de nueva aparición o prediabetes en dos tercios de los pacientes. Se calcula que en 2019 aproximadamente 4,2 millones de adultos de entre 20 y 79 años fallecieron como resultado de la DM y sus complicaciones. La muerte prematura y la discapacidad también se asocian con un impacto económico negativo para los países, esto a menudo se denomina «costos indirectos» de la DM. En Estados Unidos se calcula que las muertes prematuras cuestan 19,9 mil millones de dólares por año para la economía, y se pierden indirectamente un total de 90 mil millones de dólares debido a la DM³. Las enfermedades cardiovasculares son las que llevan a la

muerte¹, más que la hiperglucemia por sí misma, usualmente en forma de insuficiencia cardíaca (IC), en el contexto del paciente con obesidad y sus complicaciones, como apnea del sueño¹⁻³.

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología, desarrolladas en colaboración con la Sociedad Europea para el Estudio de la Diabetes en 2019², expresan que los pacientes con DM y con tres o más factores de riesgo, o con más de 20 años de duración de la enfermedad, tienen un riesgo cardiovascular muy alto (riesgo de muerte secundaria a un evento cardiovascular en 10 años >10% [**Recuadro**])¹, así como aquellos con enfermedad cardiovascular o con DM y daño de un órgano diana (como proteinuria o enfermedad renal crónica [filtrado glomerular <30 ml/min/1,73m²])².

Los pacientes con DM tipo 1 diagnosticados en sus primeros 10 años de vida, presentan un riesgo cardiovascular muy alto luego de los 40 años de edad, especialmente las mujeres⁴. La mayoría de los pacientes con DM tiene un riesgo cardiovascular alto (riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular en 10 años de 5-10%), con la excepción de los jóvenes (<35 años) con DM tipo 1 de corta duración (<10 años), y aquellos <50 años con DM2 de menos de 10 años de evolución, y sin otros factores de riesgo cardiovascular, quienes tienen un riesgo moderado de muerte por enfermedad cardiovascular (1-5% a 10 años)². Las pacientes de sexo femenino no están protegidas contra la enfermedad cardiovascular prematura ante la presencia de DM, a diferencia de lo observado en la población general⁵.

Cuba no está exenta de este problema. El efecto del envejecimiento poblacional constituye uno de los factores que más incide en la situación de salud en el país. Se le considera como una de las naciones más envejecidas de América Latina. En 2012, el 19%

Recuadro. Categorías de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus.

Tomado y modificado, con licencia de *Creative Commons*, de Guamán *et al.* Rev Urug Cardiol. 2021;36(1):7-18⁴.

Riesgo moderado	Riesgo alto	Riesgo muy alto
Pacientes jóvenes (edad <35 años en DM tipo 1 y <50 años en DM tipo 2) con duración de la DM <10 años, sin daño de órgano diana ^a y sin otros factores de riesgo ^b .	Pacientes con DM de >10 años de Evolución, sin daño de órgano diana ^a y con cualquier otro factor de riesgo adicional ^b .	Pacientes con DM y enfermedad cardiovascular establecida. Daño de órgano diana ^a , o tres o más factores de riesgo mayores ^b , o DM tipo 1 de inicio precoz y con más de 20 años de evolución.

DM, diabetes mellitus.

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

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

de la población tenía 60 o más años de edad, y se ha estimado que esta cifra ascenderá a 23% para el año 2035. Este fenómeno de envejecimiento ha influido en el aumento de la incidencia y la prevalencia de DM⁶. Según los datos del año 2018, informados en el Anuario Estadístico de Salud cubano⁷, existe una prevalencia de DM de 64,3 pacientes por cada 1000 habitantes, con un franco predominio de la DM2 y un discreto predominio del sexo femenino sobre el masculino y de las personas mayores de 60 años. Esta enfermedad constituyó la octava causa de muerte con una tasa de mortalidad de 421,1 por 100000 habitantes; sin embargo, la importancia del problema radica en que la DM constituye, a su vez, un factor de riesgo de mucho peso para aquellas enfermedades que sí ocupan los primeros lugares de mortalidad: las cardiovasculares, vasculares periféricas y las cerebrovasculares⁷.

Según informes de la Organización Panamericana de la Salud, Cuba muestra las mejores cifras de control glucémico en Latinoamérica. Este sistema de salud se basa fundamentalmente en la prevención, promoción de salud y diagnóstico precoz de la enfermedad y sus complicaciones⁸.

Evaluación del daño cardiovascular

En la actualidad, el uso de biomarcadores como proteína C reactiva, fibrinógeno, troponina de alta sensibilidad o NT-proBNP (siglas en inglés de fracción aminoterminal del péptido natriurético tipo B) no tiene valor clínico en la evaluación del riesgo cardiovascular¹. Por otra parte, el hallazgo de microalbuminuria (30-299 mg/día) predice la aparición de disfunción renal y justifica intervenciones de nefroprotección¹, que incluso impactan en reducción de la mortalidad², por lo que está recomendada su medición¹.

El electrocardiograma en reposo puede detectar infarto de miocardio silente en 4% de los pacientes con DM, lo que se asocia con un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares y mortalidad total en los hombres, pero no en las mujeres³. El ecocardiograma transtorácico, por su parte, es el primer estudio de imagen que se debe seleccionar para evaluar las alteraciones estructurales y funcionales asociadas a la DM. Los pacientes con disfunción diastólica (o sistólica), o con aumento de la masa del ventrículo izquierdo, tienen peor pronóstico⁹.

En estudios de resonancia magnética cardíaca se han encontrado que los pacientes con DM, sin enfermedad arterial coronaria (EAC), tienen fibrosis miocárdica difusa como mecanismo de la disfunción

ventricular, aunque no está recomendada la indicación rutinaria de este examen. Además, se ha demostrado que la ausencia de calcio coronario (mediante angiotomografía [angioTC]) identifica el bajo riesgo de mortalidad a corto plazo de los pacientes diabéticos asintomáticos, pero no a largo plazo; pues, después de 5 años, el riesgo de mortalidad aumenta significativamente en los diabéticos, incluso en presencia de una puntuación (*score*) de calcio igual a cero¹⁰. Los pacientes con DM tienen mayor prevalencia de calcificación coronaria que sujetos de igual edad y sexo sin DM¹⁰. La angioTC puede estimar de forma no invasiva la carga aterosclerótica coronaria, por lo que es muy útil en la estimación del riesgo cardiovascular en pacientes asintomáticos y de riesgo moderado¹⁰.

El cribado sistemático de la EAC asintomática en la DM es aún controvertido, por lo que sólo se recomienda en pacientes con muy alto riesgo cardiovascular². La presencia de placas carotídeas o femorales, detectadas por ecografía, se ha asociado con un aumento de los eventos cardiovasculares, por lo que se debe considerar su diagnóstico como modificador de riesgo en pacientes asintomáticos¹. En casos seleccionados, es posible usar técnicas como la gammagrafía de perfusión miocárdica o la angioTC, que identifican —respectivamente— isquemia miocárdica y placas de ateroma que causan estenosis coronaria significativa.

Hipertensión arterial y diabetes mellitus

En aproximadamente 70% de los pacientes con DM es posible encontrar hipertensión arterial (HTA), debido a que —en la mayoría— existe una base fisiopatológica de obesidad sobre la que actúan factores desencadenantes, como elementos hereditarios y distribución de la grasa, entre otros; la coexistencia de estas enfermedades favorece la aparición de alteraciones micro y macrovasculares más grave y precoces^{11,12}.

Varios estudios han demostrado que mantener cifras normales de tensión arterial (< 140/90 mmHg) reduce el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV), eventos coronarios y enfermedad renal¹¹. Si el paciente lo tolera, el objetivo de la presión arterial sistólica (PAS) en diabéticos debería ser < 130 mmHg, especialmente si hay antecedentes de ACV¹¹; pero en ningún paciente con DM se debe reducir la PAS < 120 mmHg ni la presión arterial diastólica (PAD) < 80 mmHg¹³. La primera recomendación para el control de la presión arterial debe ser la dieta baja en sodio, rica en verduras, frutas y en productos

lácteos bajos en grasas¹³. Según Hansen *et al.*¹⁴, en el estudio Look AHEAD la reducción de 5-10% del peso corporal consiguió una reducción de 5 mmHg de la PAS y de la PAD. Si durante la consulta la PAS persiste > 140 mmHg o la PAD > 90 mmHg, a pesar del tratamiento no farmacológico, se debe iniciar tratamiento con antihipertensivos, de los cuales se recomienda en primera línea los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA [inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina] o ARA-II [antagonistas de los receptores de angiotensina II]), especialmente si existe microalbuminuria, hipertrofia del ventrículo izquierdo, o ambas¹³.

Usualmente se requiere un tratamiento combinado para el adecuado control de la presión arterial, la combinación más respaldada por la evidencia es IECA o ARA-II y un bloqueador de los canales de calcio o un diurético. No se recomienda el uso de bloqueadores beta con diuréticos debido que elevan la glucemia, podrían empeorar su control, y deberían evitarse especialmente en pacientes con prediabetes. No se debe combinar IECA con ARA-II¹³.

Según Mazidi *et al.*¹⁶, el estudio LEADER encontró una reducción de 1,2 mmHg de la PAS y de 0,6 mmHg de la PAD con los agonistas del receptor de péptido similar al glucagón (GLP-1)¹⁵, y un metaanálisis encontró que los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) indujeron una reducción de 2,46 mmHg de la PAS y de 1,46 mmHg de la PAD¹⁶.

Basados en estudios como el ASCEND (*A Study of Cardiovascular Events in Diabetes*)¹⁷, publicado en *The New England Journal of Medicine*, en 2018, y en un metaanálisis de ensayos clínicos sobre prevención primaria; en la actualidad se podría recomendar el uso de aspirina (75-100 mg/día) en prevención primaria para pacientes con diabetes y riesgo cardiovascular alto o muy alto (**Recuadro**), siempre y cuando no existan contraindicaciones como lo es el alto riesgo de sangrado. No está recomendada en pacientes diabéticos con riesgo cardiovascular moderado².

Enfermedad coronaria y diabetes mellitus

En los pacientes con EAC y DM es posible encontrar todos los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, como obesidad, tabaquismo, dislipemia y HTA. Tan solo el hecho de presentar una alteración de la glucosa en ayunas se asocia a un peor pronóstico cardiovascular¹.

Estudios observacionales han demostrado que aproximadamente 70% de los pacientes con enfer-

medad coronaria tiene DM de detección reciente o intolerancia a la glucosa, mientras que solo 20-30% tiene DM ya conocida al momento del diagnóstico de la EAC¹.

La evidencia sobre el tratamiento de prevención secundaria en pacientes con DM se basa en el análisis de subgrupos de ensayos clínicos, con sus conocidas limitaciones. Pero se ha demostrado de forma indiscutible que el adecuado control glucémico lleva a un retraso en la aparición de las complicaciones microvasculares, y a una reducción de su progresión, por lo que el control glucémico temprano se encuentra recomendado en todas las guías de práctica clínica. Es importante destacar que la primera intervención a realizar debe ser siempre sobre los cambios en el estilo de vida^{2,18}.

Según Guamán *et al.*¹, un estudio de 753 pacientes del UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*), con un seguimiento medio de 10,7 años, evaluó el tratamiento convencional con metformina y encontró una reducción de 39% del riesgo de infarto de miocardio, de 50% de EAC, y de 41% de ACV. Además, estudios observacionales y basados en bases de datos han demostrado que, a largo plazo, la metformina mejora el pronóstico cardiovascular de los pacientes con DM¹⁹.

Las sulfonilureas presentan mayor riesgo de hipoglucemia y hay dudas sobre su seguridad cardiovascular. El estudio CAROLINA²⁰, comparó glibepirida con linagliptina (inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 [DPP-4]) y demostró similar seguridad cardiovascular en pacientes con DM2. En los diferentes estudios, este grupo no ha demostrado reducción de los eventos cardiovasculares.

Entre los efectos secundarios principales de las sulfonilureas se encuentra el aumento de peso y sobre todo la hipoglucemia, que es más frecuente que con cualquier otro hipoglucemiante oral, por lo que ha crecido la alarma en relación con los episodios de hipoglucemia que puedan desencadenar eventos agudos isquémicos. Además, se debe tener precaución con las sulfonilureas, ya que existe evidencia creciente, aunque contradictoria, de un aumento de la mortalidad asociada a su uso²¹. La glibenclamida es la sulfonilurea que se asocia a mayor riesgo de hipoglucemia grave y mortalidad, y la gliclazida al menor riesgo, sin que exista diferencia entre las presentaciones de liberación inmediata o prolongada²¹.

El uso de las tiazolidinedionas ha sido discutido. El estudio PROactive²², que valoró la pioglitazona en su publicación original, no mostró beneficio cardiovascular estadísticamente significativo, y la frecuen-

cia de IC fue más alta, sin un aumento en la mortalidad. Hay que considerar que el objetivo primario evaluó siete eventos: muerte de cualquier causa, infarto no fatal, ACV, síndrome coronario agudo, amputación de miembros inferiores, revascularización coronaria o revascularización de miembro inferior. Luego de que un metaanálisis evaluara los eventos cardiovasculares durante el tratamiento con rosiglitazona en 2008²³, donde se encontró un aumento del riesgo de infarto de miocardio, se decidió modificar la normativa de estos fármacos, y —desde entonces— todos los fármacos para la DM deben demostrar seguridad cardiovascular antes de ser aprobados para uso comercial.

Los inhibidores de la DPP-4 han demostrado ser no inferiores al placebo; la saxagliptina se asoció a un aumento del riesgo de hospitalización por IC, en el análisis de subgrupos se encontró que el mayor riesgo se presentaba en los pacientes con insuficiencia cardíaca preexistente y en aquellos con enfermedad renal crónica¹, por lo que no se recomienda en estas poblaciones particulares.

Dentro del grupo de los agonistas del receptor de GLP-1, el ensayo LEADER^{15,16}, evaluó la liraglutida 0,6 - 1,8 mg una vez al día versus placebo, y demostró una reducción significativa de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ACV no mortal en 13% de los pacientes, durante un seguimiento de 3,1 años. El estudio SUSTAIN-6²⁴, encontró que la semaglutida 0,5 - 1 mg una vez a la semana redujo de forma significativa —en 26%— los eventos cardiovasculares y en 39% los ACV no mortales, durante un seguimiento de 2,1 años. Por otra parte, en el estudio PIONEER-6²⁵, se demostró la no inferioridad de semaglutida oral (único GLP-1 oral en uso actual) en la reducción de eventos cardiovasculares, pero existió un aumento significativo de retinopatías, como hemorragia vítrea o ceguera. Se ha demostrado que estos fármacos reducen levemente la PAS y provocan pérdida de peso, por lo que —de esta manera— mejoran los parámetros cardiovasculares²⁵.

Los iSGLT-2 han sido los grandes protagonistas en los últimos años. En el estudio EMPA-REG OUTCOME²⁶, la empagliflozina 10 o 25 mg/día se asoció a una reducción de 14% de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ACV no mortal, en comparación con placebo, durante un seguimiento de 3,1 años; con una disminución estadísticamente significativa de 38% de la muerte cardiovascular. Pero se encontró un aumento estadísticamente no significativo de 24% del riesgo de ACV no mortal. Se estimó un número necesario a tratar (NNT) de 39

pacientes para prevenir una muerte en tres años. Resultados similares se encontraron con canagliflozina 100-300 mg una vez al día; sin embargo, se evidenció un aumento de la incidencia de fracturas de extremidades inferiores y amputaciones²⁷.

En el estudio DECLARE-TIMI 58²⁸, la dapagliflozina 10 mg una vez al día se asoció a una menor tasa de hospitalización por IC, pero no de muerte cardiovascular en un seguimiento de 4,2 años contra placebo y en el estudio CREDENCE²⁸, la canagliflozina se asoció a disminución de los desenlaces adversos renales, cardiovasculares y de la hospitalización por IC en comparación con placebo. El beneficio de los iSGLT-2 no está directamente relacionado con la disminución del valor de glucosa, y aunque se han propuesto varios mecanismos, se encuentran aún en investigación²⁹.

Según Guamán *et al.*¹, en el estudio ORIGIN se asignaron 12537 pacientes con DM2 y prediabetes a tratamiento con insulina glargina U100 o tratamiento convencional, y luego de un seguimiento de 6,2 años no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al infarto de miocardio y ACV no mortales, o mortalidad por causa cardiovascular; pero el uso de insulina se asoció a más hipoglucemias y aumento de peso. El estudio DEVOTE 7³⁰, con 7637 pacientes aleatorizados a insulina glargina U100 comparado a insulina degludec, mostró mayor riesgo de muerte cardiovascular, de cualquier causa y eventos adversos, mientras mayor era la edad de los individuos expuestos; mientras que evidenció beneficio en el grupo tratado con insulina degludec.

Síndrome coronario agudo y diabetes mellitus

En el síndrome coronario agudo aproximadamente 20-25% de los pacientes son diagnosticados de DM luego del evento³¹. El diagnóstico resulta un reto debido a la alta frecuencia de hiperglucemia de estrés, y no debe limitarse a la determinación de glucemia en ayunas, se debería solicitar hemoglobina glicosilada (HbA1c) o una prueba de sobrecarga oral de glucosa antes del egreso^{2,31}. El valor de HbA1c se relaciona estrechamente con la mortalidad en este grupo de pacientes¹.

Según Guamán *et al.*¹, el estudio DIGAMI 1 asignó, al azar, a 620 pacientes —al inicio de un infarto agudo de miocardio— a una infusión intravenosa (IV) de insulina a 5 U/h, más glucosa IV, seguido de insulina subcutánea, para alcanzar un objetivo de glucemia de 126-198 mg/dl, y encontraron una reducción de la mortalidad en el seguimiento a un año. No obstante, existen una serie de ensayos clínicos que no han

encontrado beneficios con el control intensivo de glucosa³², y los estudios DIGAMI 2³³ y NICE-SUGAR³⁴ indicaron que los episodios de hipoglucemia resultan nocivos para el miocardio isquémico, y se asocian con mayor riesgo de muerte y peor pronóstico cardiovascular.

Las guías internacionales recomiendan el uso de insulina en los diabéticos con hiperglucemia > 180 mg/dl, y adaptar el objetivo del tratamiento a las comorbilidades de cada paciente (recomendación clase IIa, nivel de evidencia C)².

Insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus

Los pacientes con IC, sea esta con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida o conservada, tienen mayor riesgo de presentar DM². Desde la otra cara de la moneda, el solo hecho de tener DM constituye un factor de riesgo para presentar IC en el futuro^{1,2}.

En la población que padece IC con FEVI reducida, la DM es el principal marcador predictivo de complicaciones, y origina una mortalidad cardiovascular 50-90% más alta, independientemente de la FEVI³⁵. Se ha encontrado que un paciente con IC y prediabetes o DM sin diagnosticar, tiene mayor riesgo de muerte y peor resultado clínico³⁵.

En los pacientes con DM las principales causas de IC son la EAC, la insuficiencia renal crónica, la HTA y los diferentes efectos directos de la insulinoresistencia y de la hiperglucemia en el miocardio^{35,36}. En los pacientes diabéticos, la EAC es usualmente acelerada, grave, difusa y silente, y el riesgo de isquemia aguda e infarto de miocardio se encuentra aumentado³⁷. Los datos sobre miocardiopatía diabética provienen de diversos estudios observacionales, con muestras pequeñas, por lo que la existencia de este tipo particular de miocardiopatía no se ha confirmado, aunque probablemente la aparición de IC se deba a complejos mecanismos fisiopatológicos independientes de la presencia de EAC o HTA³⁷.

Respecto al tratamiento, los betabloqueantes, como carvedilol pueden tener cierta ventaja por haber mostrado un efecto favorable en la sensibilidad a la insulina y el perfil lipídico, pero la relevancia clínica de esto aún es incierta¹. De los nuevos fármacos para el tratamiento de la IC, vale la pena destacar que sacubitrilo-valsartán se ha asociado a una mayor reducción de HbA1c y a una menor tasa de inicio de insulina durante un seguimiento de tres años en pacientes con DM³⁸.

Respecto al objetivo de glucemia, no existe evidencia de que el control estricto sea mejor que el

menos intenso, por lo que se recomienda un objetivo liberal de HbA1c <8%, mientras se evite la hipoglucemia². La metformina es segura en pacientes con función renal moderadamente reducida (filtrado glomerular >30 ml/min/1,73m²) y se ha asociado a un menor riesgo de muerte u hospitalización por IC en comparación con las sulfonilureas y la insulina; no se ha encontrado incremento significativo en la aparición de acidosis láctica, observado con otras biguanidas¹. Las sulfonilureas, por su parte, se han asociado con mayor riesgo de IC y de mortalidad en relación con la metformina¹, y no se recomiendan las tiazolidinedionas².

La saxagliptina (inhibidor de la DPP-4) se ha asociado a un aumento del riesgo de hospitalización por IC, mientras que la alogliptina, la sitagliptina y la linagliptina tuvieron resultados no estadísticamente significativos en relación con esta variable, por lo que el uso de este grupo farmacológico en pacientes con IC y DM no se encuentra recomendado como primera línea; sitagliptina y linagliptina pueden llegar a ser considerados en caso necesario, con un grado de recomendación IIb y nivel de evidencia A, al igual que los agonistas de GLP-1 (lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida y dulaglutida)²; mientras que, como ya se ha planteado, no se recomienda saxagliptina en esta población.

Dentro de los nuevos fármacos destaca la empagliflozina, un iSGLT-2 que disminuyó el riesgo de hospitalización por IC tanto en pacientes con enfermedad previa como sin esta, y se observó una menor mortalidad hospitalaria²⁶. El estudio DAPA-HF³⁹, aleatorizó a 4744 pacientes con IC a recibir dapagliflozina 10 mg/día o placebo, con 55% de pacientes no diabéticos en cada grupo. Se demostró una reducción estadísticamente significativa de 26% en la variable combinada de empeoramiento de IC y muerte cardiovascular, tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos. Actualmente los iSGLT-2 se recomiendan en pacientes con DM y alto riesgo de IC², y —probablemente— en los próximos años se encontrarán en las guías de práctica clínica como fármacos recomendados en IC tanto en pacientes con DM como sin esta.

Arritmias y diabetes mellitus

La DM es un factor de riesgo independiente para la aparición de fibrilación auricular debido a diversos mecanismos como la remodelación autonómica, electromecánica y estructural, y la variabilidad glucémica. Cuando aparece esta arritmia, existe mayor riesgo de presentar IC aguda por la pérdida de la

contracción auricular, y la coexistencia de DM y fibrilación auricular aumenta el riesgo de ACV (2,0-3,5% anualmente) y de muerte cardiovascular^{40,41}.

Por el beneficio que representa el control más agresivo de los factores de riesgo cardiovascular en esta población, se recomienda el tamizaje de esta arritmia mediante la palpación del pulso y la confirmación, de ser necesaria, con electrocardiograma^{2,42}. La fibrilación auricular, ya sea paroxística o persistente, es un factor de riesgo independiente para ACV en pacientes con DM, por lo que se recomienda el uso de anticoagulantes orales directos (como primera línea de tratamiento por su menor riesgo de sangrado) o de antagonistas de la vitamina K⁴².

En los pacientes diabéticos es frecuente la aparición de latidos ventriculares prematuros y, ocasionalmente, de taquicardia ventricular no sostenida. Su hallazgo debe motivar al clínico a la búsqueda de cardiopatía estructural con electrocardiograma de esfuerzo, ecocardiografía, angiografía coronaria o resonancia magnética, según corresponda^{43,44}. El riesgo de un evento cardíaco lo marca la cardiopatía preexistente y no el latido ectópico⁴³. En los pacientes muy sintomáticos se pueden utilizar betabloqueadores o antagonistas de los canales de calcio, y en ausencia de cardiopatía estructural es posible indicar antiarrítmicos de clase IC (flecainida o propafenona) o la ablación con catéter⁴⁴.

El diagnóstico y tratamiento de la taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular son iguales que en los pacientes no diabéticos^{43,45}. Los pacientes con prediabetes o DM tienen cuatro veces mayor riesgo de muerte súbita cardíaca que los no diabéticos¹, y los diabéticos con antecedentes de infarto de miocardio tienen mayor riesgo; en caso de que la FEVI sea menor de 35%, la mortalidad aumenta sustancialmente, por lo que se hace necesario determinar qué pacientes se beneficiarían del implante de un cardiodesfibrilador automático. Por otra parte, se debe medir la duración del QRS para identificar los candidatos a terapia de resincronización cardíaca⁴⁵, si bien el análisis de las pautas de recomendación de estos dispositivos excede el objetivo de esta revisión.

En los pacientes con IC con FEVI reducida está recomendado el tratamiento con bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, betabloqueadores y antagonistas del receptor de mineralocorticoides para reducir el riesgo de muerte súbita cardíaca¹. La bradicardia y los latidos ventriculares prematuros son más frecuentes durante los períodos de hipoglucemia nocturna, por lo que se ha plantea-

do la posibilidad de una asociación entre el aumento de la mortalidad nocturna y el control glucémico intensivo²; y se ha postulado que el riesgo de muerte súbita cardíaca en pacientes con DM puede estar incrementado por nefropatía, disautonomía, intervalo QTc prolongado, hipoglucemia y comorbilidades.

CONCLUSIONES

Todo paciente con diabetes mellitus presenta un riesgo cardiovascular significativo, por lo que el equipo de salud, a cargo de su atención, no debe minimizar esta asociación y generar estrategias para optimizar el tratamiento farmacológico y no farmacológico, con el fin de reducir las complicaciones macro y microvasculares, disminuir la mortalidad cardiovascular, y mejorar el pronóstico y la calidad de vida a largo plazo. La terapéutica en la diabetes mellitus es un ámbito en constante avance, los estudios recientes han demostrado que los nuevos fármacos son una herramienta más, que —orientados a la fisiopatología de la enfermedad— logran, además la disminución de los valores de glucemia, lo que es más importante, la disminución de los eventos cardiovasculares graves. Esto ha iniciado una nueva era en el abordaje terapéutico de estos pacientes y en la posibilidad de mejorar su pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guamán C, Acosta W, Alvarez C, Hasbun B. Diabetes y enfermedad cardiovascular. *Rev Urug Cardiol*. 2021;36(1):7-18. [DOI]
2. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, *et al*. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. [DOI]
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas - 9th Edition [Internet]. Bruselas: International Diabetes Federation [citado 26 May 2022]; 2019. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/atlas/ninth-edition/>
4. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, *et al*. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018;392(10146):477-86. [DOI]
5. Prospective Studies Collaboration and Asia Pacific

- Cohort Studies Collaboration: Gnatiuc L, Herrington WG, Halsey J, Tuomilehto J, Fang X, Kim HC, *et al.* Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(7):538-46. [DOI]
6. Álvarez-Vázquez L, Arnold-Domínguez Y. Envejecimiento poblacional y efecto en la diabetes mellitus en Cuba. *Rev Cient.* 2016;26(1):71-7. [DOI]
 7. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2019. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2020. [Enlace]
 8. Vega Jiménez J, Verano Gómez NC, Rodríguez López JF, Labrada González E, Sánchez Garrido A, Espinosa Pire LN. Factores cardioaterogénicos y riesgo cardiovascular en diabéticos tipo 2 hospitalizados. *Rev Cuban Med Mil [Internet].* 2018 [citado 30 May 2022];47(2):133-45. Disponible en: <https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/articloe/view/119/184>
 9. Ernande L, Audureau E, Jellis CL, Bergerot C, Henegar C, Sawaki D, *et al.* Clinical Implications of Echocardiographic Phenotypes of Patients with Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(14):1704-16. [DOI]
 10. Valenti V, Hartaigh BÓ, Cho I, Schulman-Marcus J, Gransar H, Heo R, *et al.* Absence of Coronary Artery Calcium Identifies Asymptomatic Diabetic Individuals at Low Near-Term But Not Long-Term Risk of Mortality: A 15-Year Follow-Up Study of 9715 Patients. *Circ Cardiovasc Imaging [Internet].* 2016 [citado 2 Jun 2022];9(2):e003528. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circimaging.115.003528>
 11. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2015;313(6):603-15. [DOI]
 12. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol.* 2018;34(5):575-84. [DOI]
 13. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. [DOI]
 14. Hansen D, Niebauer J, Cornelissen V, Barna O, Neunhäuserer D, Stettler C, *et al.* Exercise Prescription in Patients with Different Combinations of Cardiovascular Disease Risk Factors: A Consensus Statement from the EXPERT Working Group. *Sports Med.* 2018;48(8):1781-97. [DOI]
 15. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, *et al.* Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22. [DOI]
 16. Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of Sodium-Glucose Cotransport-2 Inhibitors on Blood Pressure in People With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 43 Randomized Control Trials With 22 528 Patients. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(6):e004007. [DOI]
 17. ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, *et al.* Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2018;379(16):1529-39. [DOI]
 18. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77. [DOI]
 19. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, *et al.* Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164(11):740-51. [DOI]
 20. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, *et al.* Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(12):1155-66. [DOI]
 21. Bain S, Druyts E, Balijepalli C, Baxter CA, Currie CJ, Das R, *et al.* Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: A Bayesian meta-analysis of survival data. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(3):329-35. [DOI]
 22. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, *et al.* Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279-89. [DOI]
 23. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2457-71. [DOI]
 24. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, *et al.* Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabe-

- tes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44. [DOI]
25. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, *et al*. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(9):841-51. [DOI]
 26. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, *et al*. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. [DOI]
 27. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, *et al*. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57. [DOI]
 28. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, *et al*. (DECLARE-TIMI 58 Investigators). Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57. [DOI]
 29. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardio-renal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(4):422-34. [DOI]
 30. Pratley RE, Emerson SS, Franek E, Gilbert MP, Marso SP, McGuire DK, *et al*. Cardiovascular safety and lower severe hypoglycaemia of insulin degludec versus insulin glargine U100 in patients with type 2 diabetes aged 65 years or older: Results from DEVOTE (DEVOTE 7). *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(7):1625-33. [DOI]
 31. Arnold SV, Lipska KJ, Inzucchi SE, Li Y, Jones PG, McGuire DK, Goyal A, Stolker JM, Lind M, Sertus JA, Kosiborod M. The reliability of in-hospital diagnoses of diabetes mellitus in the setting of an acute myocardial infarction. *BMJ Open Diabetes Res Care* [Internet]. 2014 [citado 6 Jun 2022];2(1):e000046. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2014-000046>
 32. Zhao YT, Weng CL, Chen ML, Li KB, Ge YG, Lin XM, *et al*. Comparison of glucose-insulin-potassium and insulin-glucose as adjunctive therapy in acute myocardial infarction: a contemporary meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2010;96(20):1622-6. [DOI]
 33. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, *et al*. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005;26(7):650-61. [DOI]
 34. NICE-SUGAR Study Investigators; Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Belomo R, *et al*. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-97. [DOI]
 35. Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Rydén L, Norhammar A. Type 2 diabetes and heart failure: Characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function. *Diab Vasc Dis Res*. 2018;15(6):494-503. [DOI]
 36. Demant MN, Gislason GH, Køber L, Vaag A, Torp-Pedersen C, Andersson C. Association of heart failure severity with risk of diabetes: a Danish nationwide cohort study. *Diabetologia*. 2014;57(8):1595-600. [DOI]
 37. Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: A two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J*. 2015;36(27):1718-27, 1727a-1727c. [DOI]
 38. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, *et al*. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):333-40. [DOI]
 39. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, *et al*. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. [DOI]
 40. Pallisgaard JL, Schjerning AM, Lindhardt TB, Proccida K, Hansen ML, Torp-Pedersen C, *et al*. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: A nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(6):621-7. [DOI]
 41. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2011;108(1):56-62. [DOI]
 42. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, *et al*. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. [DOI]
 43. Pedersen CT, Kay GN, Kalman J, Borggrefe M, Della-Bella P, Dickfeld T, *et al*. EHRA/HRS/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Europace*. 2014;16(9):1257-83. [DOI]

44. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, *et al.* 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J.* 2013; 34(29):2281-329. [DOI]
45. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015;36(41):2793-867. [DOI]