



# Revista Argentina de Cardiología Argentine Journal of Cardiology

OCTUBRE 2020 | Vol. 88 SUPL. 9

ISSN 0034-7000

[www.sac.org.ar](http://www.sac.org.ar)

## Consenso de Manejo del paciente con Diabetes Mellitus y Patología Cardiovascular

**SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA (SAC)**



# REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

## COMITÉ EDITOR

### Director

RAÚL A. BORRACCI  
Universidad Austral, Buenos Aires

### Director Adjunto

JORGE THIERER  
Instituto Universitario CEMIC, CABA

### Directores Asociados

JOSÉ LUIS BARISANI  
Hospital Presidente Perón, Buenos Aires  
DARÍO C. DI TORO  
Hospital Argerich, CABA  
MARÍA AMALIA ELIZARI  
Instituto Cardiovascular Buenos Aires,  
CABA  
CLAUDIO C. HIGA  
Hospital Alemán, CABA  
LUCIANO LUCAS  
Instituto Universitario Hospital Italiano  
de Buenos Aires, CABA  
WALTER M. MASSON  
Instituto Universitario Hospital Italiano  
de Buenos Aires, CABA

### Editor Consultor

HERNÁN C. DOVAL  
Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

### Delegado por la SAC

SUSANA LAPRESA  
Hospital Marie Curie, CABA

### Editor de Ciencias básicas

BRUNO BUCHHOLZ  
Universidad de Buenos Aires

### Vocales

BIBIANA DE LA VEGA  
Hospital Zenón Santillán, Tucumán  
JAVIER GUETTA  
Instituto Universitario CEMIC, CABA  
GUILLERMO E. LINIADO  
Hospital Argerich, CABA  
JORGE LOWENSTEIN  
Cardiodiagnóstico Investigaciones Médicas  
de Buenos Aires, CABA  
GASTÓN RODRÍGUEZ GRANILLO  
Diagnóstico Maipú, Buenos Aires  
PABLO ROURA  
Instituto Argentino de Diagnóstico y  
Tratamiento, CABA  
JORGE C. TRAININI  
Universidad de Avellaneda, Buenos Aires  
MARIANO TREVISÁN  
Sanatorio San Carlos, Bariloche

### Consultor en Estadística, Buenos Aires

JAVIER MARIANI  
Hospital El Cruce, Buenos Aires

### Coordinación Editorial

PATRICIA LÓPEZ DOWLING  
MARIELA ROMANO

## COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI (ARGENTINA)  
GUILLERMO KREUTZER (ARGENTINA)  
JOSÉ NAVIA (ARGENTINA)

## COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA)  
University of Perugia School of Medicine, Perugia  
ANTZELEVITCH, CHARLES (EE.UU.)  
Masonic Medical Research Laboratory  
BADIMON, JUAN JOSÉ (EE.UU.)  
Cardiovascular Institute, The Mount Sinai School of  
Medicine  
BARANCHUK, ADRIÁN (CANADÁ)  
Queen's University, Kingston  
BAZÁN, MANUEL (CUBA)  
INCOR, La Habana  
BLANKSTEIN, RON  
Harvard Medical School (EEUU)  
BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA)  
Cardiology Department, The Thorax Institute, Hospital  
Clinic, University of Barcelona, Barcelona  
CABO SALVADOR, JAVIER  
Departamento de Ciencias de la Salud de la  
Universidad de Madrid UDIMA (ESPAÑA)  
CAMM, JOHN (GRAN BRETAÑA)  
British Heart Foundation, St. George's University of  
London  
CARRERAS COSTA, FRANCESC (ESPAÑA)  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat  
Autònoma de Barcelona  
CHACHQUES, JUAN CARLOS (FRANCIA)  
Pompidou Hospital, University of Paris Descartes,  
Paris  
DEMARIA, ANTHONY N. (EE.UU.)  
UCSD Medical Center, San Diego, California  
DI CARLI, MARCELO (EE.UU.)  
Harvard Medical School, Boston, MA  
EVANGELISTA MASIP, ARTURO (ESPAÑA)  
Instituto Cardiológico. Quirónsalud-Teknon, Barcelona  
EZEKOWITZ, MICHAEL (EE.UU.)  
Lankenau Medical Center, Medical Science Building,  
Wynnewood, PA  
FEIGENBAUM, HARVEY (EE.UU.)  
Indiana University School of Medicine, Indianapolis  
FERRARI, ROBERTO (CANADÁ)  
University of Alberta, Edmonton, Alberta  
FERRARIO, CARLOS (EE.UU.)  
Wake Forest University School of Medicine, Winston-  
Salem  
FLATHER, MARCUS (GRAN BRETAÑA)  
Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust  
and Imperial College London  
FUSTER, VALENTIN (EE.UU.)  
The Mount Sinai Medical Center, New York  
GARCÍA FERNÁNDEZ, MIGUEL ÁNGEL (ESPAÑA)  
Universidad Complutense de Madrid. Facultad de  
Medicina  
JUFFÉ STEIN, ALBERTO (ESPAÑA)  
Department of Cardiology, A Coruña University  
Hospital, La Coruña

KASKI, JUAN CARLOS (GRAN BRETAÑA)  
St. George's University of London, Cardiovascular  
Sciences Research Centre, Cranmer Terrace, London  
KHANDERIA, BIJOY (EE.UU.)  
Aurora Cardiovascular Services  
KRUCOFF, MITCHELL W. (EE.UU.)  
Duke University Medical Center, Durham  
LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS (ESPAÑA)  
Hospital Universitario La Paz, Instituto de  
Investigación La Paz, Madrid  
LUSCHER, THOMAS (SUIZA)  
European Heart Journal, Zürich Heart House, Zürich,  
Switzerland  
MARZILLI, MARIO (ITALIA)  
Cardiothoracic Department, Division of Cardiology,  
University Hospital of Pisa  
MAURER, GERALD (AUSTRIA)  
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I,  
Christian-Doppler-Klinik, Salzburg  
MOHR, FRIEDRICH (ALEMANIA)  
Herzzentrum Universität Leipzig, Leipzig  
NANDA, NAVIN (EE.UU.)  
University of Alabama at Birmingham, Birmingham  
NEUBAUER, STEFAN  
University of Oxford and John Radcliffe Hospital  
(GRAN BRETAÑA)  
NILSEN, DENNIS (NORUEGA)  
Department of Cardiology, Stavanger University  
Hospital, Stavanger  
PALACIOS, IGOR (EE.UU.)  
Massachusetts General Hospital  
PANZA, JULIO (EE.UU.)  
MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC  
PICANO, EUGENIO (ITALIA)  
Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa  
PINSKI, SERGIO (EE.UU.)  
Cleveland Clinic Florida  
RASTAN, ARDAWAN (ALEMANIA)  
Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen  
SERRUYS, PATRICK W.  
Imperial College (GRAN BRETAÑA)  
SICOURI, SERGE (EE.UU.)  
University of Toronto, Ontario  
TOGNONI, GIANNI (ITALIA)  
Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Chieti  
VENTURA, HÉCTOR (EE.UU.)  
Ochsner Clinical School-The University of  
Louisiana School of Medicine, New Orleans  
WIELGOSZ, ANDREAS (CANADÁ)  
University of Calgary, Calgary, Alberta  
ZIPES, DOUGLAS (EE.UU.)  
Indiana University School of Medicine, Indianapolis

## SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

## COMISIÓN DIRECTIVA

### Presidente

JOSÉ L. NAVARRO ESTRADA

### Presidente Electo

ALEJANDRO R. HERSHSON

### Vicepresidente 1°

HÉCTOR R. DESCHLE

### Vicepresidente 2°

ALEJANDRO R. PEIRONO

### Secretario

MIRTA DIEZ

### Tesorero

JUAN J. FUSELLI

### Prosecretario

RICARDO A. VILLARREAL

### Protesorero

ENRIQUE FAIRMAN

### Vocales Titulares

SILVIA S. MAKHOUL

JORGE L. BOCIÁN

JULIO O. IBAÑEZ

CLAUDIA M. CORTÉS

### Vocal Suplentes

CRISTIAN C. CANIGGIA

SUSANA B. LAPRESA

MARIO O. CORTE

RODRIGO A. DE LA FABA

### Presidente Anterior

ANA M. SALVATI

## Revista Argentina de Cardiología

La Revista Argentina de Cardiología es propiedad de la Sociedad Argentina de Cardiología.

ISSN 0034-7000 ISSN 1850-3748 versión electrónica - Registro de la Propiedad Intelectual en trámite

Full English text available. Indexada en SciELO, Scopus, Embase, LILACS, Latindex, Redalyc, Dialnet y DOAJ. Incluida en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

## VOL 88 SUPLEMENTO 9 OCTUBRE 2020

### Dirección Científica y Administración

Azcuénaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: 4961-6027/8/9 / Fax: 4961-6020 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar

Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20 horas

# Consenso de Manejo del paciente con Diabetes Mellitus y Patología Cardiovascular

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ÁREA DE CONSENSOS Y NORMAS

**Director:** Dr. Gustavo Giunta<sup>MTSAC</sup>

**Sub-Director:** Dr. Maximiliano De Abreu<sup>MTSAC</sup>

**Secretario:** Dr. Sebastián Peralta<sup>MTSAC</sup>

## Vocales

Dr. Fernando Garagoli

Dr. Ariel Kraselnik

Dr. Santiago Lynch

Dra. Paola Rojas

Dra. Milagros Seijo

Dr. Mario Cesar Spennato<sup>MTSAC</sup>

## Comité Asesor

Dr. Ignacio Bluro<sup>MTSAC</sup>

Dr. Mariano Falconi<sup>MTSAC</sup>

Dr. Ernesto Duronto<sup>MTSAC</sup>

*Las opiniones, pautas o lineamientos contenidos en los Consensos o Recomendaciones han sido diseñados y planteados en términos genéricos, a partir de la consideración de situaciones concebidas como un modelo teórico. Allí se describen distintas hipótesis alternativas para arribar a un diagnóstico, a la definición de un tratamiento y/o prevención de una determinada patología. De ningún modo puede interpretarse como un instructivo concreto ni como una indicación absoluta. La aplicación específica en el paciente individual de cualquiera de las descripciones generales obrantes en los Consensos o Recomendaciones dependerá del juicio médico del profesional interviniente y de las características y circunstancias que se presenten en torno al caso en cuestión, considerando los antecedentes personales del paciente y las condiciones específicas de la patología por tratar, los medios y recursos disponibles, la necesidad de adoptar medidas adicionales y/o complementarias, etc. La evaluación de estos antecedentes y factores quedará a criterio y responsabilidad del médico interviniente en la decisión clínica final que se adoptará.*

---

# SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA - SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES MELLITUS

## CONSENSO DE MANEJO DEL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS Y PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

Sociedad Argentina de Cardiología  
Sociedad Argentina de Diabetes

**Directores:** Dr. Mariano Aníbal Giorgi (SAC) - Dr. León E. Litwak (SAD)

**Co-Director:** Dr. Hugo Sanabria (SAC)

**Secretarios:** Dr. Augusto Lavalle Cobo (SAC), Dra. Carla Musso (SAD), Dr. Emiliano Salmeri (SAC) - -

### Autores

Dr. José Álvarez  
Dra. Florencia Aranguren  
Dr. Fernando Belcastro  
Dr. Fernando Brites  
Dr. Carlos Buso  
Dra. Marta Calvagno  
Dr. Cristian Caroli  
Dr. Leonardo Celano  
Dr. Hernán Cohen Arazi  
Dr. Daniel Comtesse  
Dr. Pablo Corral  
Dr. Juan Pablo Costabel  
Dr. Alejandro Di Cio

Dra. Alicia Elbert  
Dra. Cristina Faingold  
Dra. Graciela Fuente  
Dr. Pablo García Merletti  
Dr. Mariano Aníbal Giorgi  
Dr. Gustavo Giunta  
Dr. Héctor Gómez Santamaría  
Dr. Enrique González Naya  
Dr. Claudio Hadid  
Dr. Ariel KraselniK  
Dr. Augusto Lavalle Cobo  
Dr. León Litwak  
Dr. Martin Lobo

Dr. Alfredo Lozada  
Dr. Claudio Majul  
Dr. Walter Masson  
Dra. Carla Musso  
Dr. Juan Nogueira  
Dr. Gabriel Persi  
Dr. Martín Rodríguez  
Dr. Emiliano Salmeri  
Dr. Hugo Sanabria  
Dr. Silvio Schraier  
Dr. Isaac Sinay  
Dr. Daniel Siniawski  
Dr. Jorge Thierer

### Revisores

#### Por la Sociedad Argentina de Diabetes

Dra. Susana Salzberg  
Dr. Cristian Suárez Cordo

#### Por la Sociedad Argentina de Cardiología

Dr. Jorge Lerman  
Dr. Alvaro Sosa Liprandi

Los autores recomiendan citar el artículo de esta forma:

Giorgi, MA, Litwak LE, Sanabria H, Lavalle-Cobo A, Musso C, Salmeri E, et al. Consenso de Manejo del paciente con Diabetes Mellitus y Patología Cardiovascular. Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol 2020;88.1-58



# Índice

---

REFLEXIONES PRELIMINARES.....	1
METODOLOGÍA .....	1
EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO SANITARIO.....	2
a. Epidemiología de la Diabetes Mellitus .....	2
b. Epidemiología de las complicaciones cardiovasculares en el paciente con Diabetes Mellitus .....	2
c. Implicaciones sanitarias.....	2
DEFINICIONES .....	4
a. Definición de Diabetes Mellitus .....	4
b. Glucosa alterada en ayunas y tolerancia alterada a la glucosa.....	4
c. Pesquisa de Diabetes Mellitus.....	4
d. Tipos de Diabetes Mellitus.....	5
e. Seguimiento metabólico del paciente con Diabetes Mellitus .....	6
ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO .....	7
a. Estratificación de riesgo cardiovascular en el paciente con Diabetes Mellitus.....	7
b. Pesquisa de isquemia miocárdica silente.....	8
TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERGLUCEMIA .....	10
a. Plan alimentario.....	10
b. Actividad física.....	11
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERGLUCEMIA .....	12
a. Objetivos glucémicos: intensivo vs. conservador .....	12
b. Mecanismo de acción y seguridad cardiovascular de los fármacos .....	12
– Sulfonilureas.....	13
– Metformina .....	13
– Tiazolindinedionas .....	14
– Inhibidores DDP-4.....	14
– Agonistas del receptor GLP-1 .....	15
– Inhibidores del cotransportador SGLT-2.....	16
– Insulinoterapia .....	17
c. Algoritmos de manejo de la hiperglucemia de acuerdo con el riesgo cardiovascular .....	19
d. Cirugía metabólica en el paciente con Diabetes Mellitus.....	22
CONTROL DE FACTORES DE RIESGO.....	25
a. Hipertensión arterial.....	25
b. Dislipidemia .....	26
– Estatinas .....	26
– Ezetimibe.....	27
– Fibratos.....	27
– Inhibidores de PCSK9.....	28
c. Antiagregación plaquetaria .....	29
d. Enfoque multifactorial.....	31
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.....	34
a. Síndromes Coronarios Agudos.....	34
– Epidemiología de Diabetes Mellitus en Síndromes Coronarios Agudos.....	34
– Tratamiento del Síndromes Coronarios Agudos en Diabetes Mellitus.....	34
a) Tratamiento de la hiperglucemia .....	34
b) Estrategia de tratamiento coronario invasivo vs. conservador.....	35

c) Tratamiento antiplaquetario y antitrombótico .....	35
b. Síndromes Coronarios Crónicos .....	36
– Tratamiento farmacológico .....	36
– Tratamiento antiagregante .....	36
– Estrategias de revascularización.....	37
INSUFICIENCIA CARDÍACA Y DIABETES MELLITUS.....	42
a. Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca en los pacientes con Diabetes Mellitus .....	42
b. Tratamiento de la Diabetes Mellitus en los pacientes con Insuficiencia Cardíaca .....	42
ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA Y DIABETES MELLITUS .....	47
ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO Y DIABETES MELLITUS .....	49
ARRITMIAS Y DIABETES MELLITUS .....	51
a. Fibrilación auricular .....	51
b. Arritmias ventriculares.....	52
c. Síncope.....	52
COMPLICACIONES MICROVASCULARES e impacto cardiovascular .....	53
a. Nefropatía .....	53
b. Neuropatía autonómica cardíaca.....	57

## Abreviaturas

<b>AAS</b>	Ácido acetil salicílico	<b>ATC</b>	Intervención coronaria percutánea
<b>ACV</b>	Accidente cerebrovascular	<b>IECA</b>	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
<b>AIT</b>	Accidente isquémico transitorio	<b>iPCSK9</b>	Inhibidores de la enzima proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9
<b>AF</b>	Actividad física	<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>AG n-3</b>	Ácidos grasos poliinsaturados omega-3	<b>IR</b>	Insuficiencia renal
<b>ARA II</b>	Antagonistas de los receptores de angiotensina II	<b>IRC</b>	Insuficiencia renal crónica
<b>arGLP1</b>	Agonistas del receptor GLP-1	<b>MAPA</b>	Monitoreo ambulatorio de la presión arterial
<b>ATC</b>	Angioplastia coronaria	<b>MACE</b>	eventos adversos cardiovasculares mayores
<b>BMS</b>	Stent metálico	<b>NAC</b>	Neuropatía autonómica cardíaca
<b>CV</b>	Cardiovascular	<b>PA</b>	Presión arterial
<b>C-LDL</b>	Colesterol Asociado a lipoproteínas de baja densidad	<b>PAS</b>	Presión arterial sistólica
<b>C-HDL</b>	Colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad	<b>PCSK9</b>	Proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9
<b>CRM</b>	Cirugía de revascularización miocárdica	<b>PTOG</b>	Prueba de tolerancia oral a la glucosa
<b>DES</b>	Stent farmacológico	<b>QM</b>	Quilomicrones
<b>DHA</b>	Ácido docosahexaenoico	<b>rLDL</b>	Receptor C-LDL
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus	<b>RRR</b>	Reducción de riesgo relativo
<b>EAMI</b>	Enfermedad arterial de miembros inferiores	<b>SAC</b>	Sociedad Argentina de Cardiología
<b>ECV</b>	Enfermedad cardiovascular	<b>SAD</b>	Sociedad Argentina de Diabetes Mellitus
<b>EMV</b>	Enfermedad de múltiples vasos	<b>SAHOS</b>	Síndrome de apnea / hipopnea obstructiva del sueño
<b>EPA</b>	Ácido eicosapentaenoico	<b>iSGLT2</b>	Inhibidores del cotransportador renal SGLT2
<b>ERC</b>	Enfermedad renal crónica	<b>SCA</b>	Síndrome coronario agudo
<b>FA</b>	Fibrilación auricular	<b>SCACEST</b>	Síndrome coronario agudo con elevación del ST
<b>FEVI</b>	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	<b>SCASEST</b>	Síndrome coronario agudo sin elevación del ST
<b>GPA</b>	Glucemia plasmática de ayunas	<b>SM</b>	Síndrome metabólico
<b>HbA1C</b>	Hemoglobina glicosilada A1C	<b>SNA</b>	Sistema nervioso autónomo
<b>HDA</b>	Hemorragia digestiva alta	<b>SU</b>	Sulfonilureas
<b>HDB</b>	Hemorragia digestiva baja	<b>TAG</b>	Tolerancia alterada a la glucosa
<b>HVI</b>	Hipertrofia ventricular izquierda	<b>TG</b>	Triglicéridos
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial	<b>TN</b>	Terapia nutricional
<b>IAM</b>	Infarto agudo de miocardio	<b>VCT</b>	Valor calórico total
<b>IC</b>	Insuficiencia cardíaca		
<b>ICMI</b>	Isquemia crítica de miembros inferiores		

# Consenso de Manejo del paciente con Diabetes Mellitus y Patología Cardiovascular

## REFLEXIONES PRELIMINARES

Este Consenso sale a la luz en medio de una de las peores crisis sanitarias globales de los últimos cien años. El SARS-CoV-2 y su manifestación clínica, COVID-19, han provocado una disrupción en cómo médicos y pacientes nos relacionamos. Si bien se trata de una enfermedad infecciosa, una de las características más notables es que su mortalidad se acrecienta en pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles y, en particular, con antecedentes de diabetes y enfermedad cardiovascular.

En tal contexto, entonces, creemos que cobran más relevancia las recomendaciones vertidas en este documento, que apuntan a identificar y proteger a estos pacientes, al tiempo que se vuelve prioritaria la implementación, más allá de los enunciados, de políticas concretas de prevención cardiometabólica.

Grado de recomendación	
Clase I	Condiciones para las cuales hay evidencia y/o acuerdo general en que el tratamiento/procedimiento es beneficioso, útil y eficaz
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad, eficacia del método, procedimiento y/o tratamiento
IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia
IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida
Clase III	Evidencia o acuerdo general de que el tratamiento método/procedimiento no es útil/eficaz y en algunos casos puede ser perjudicial
Nivel de evidencia	
A	Evidencia sólida, proveniente de estudios clínicos aleatorizados o de cohortes con diseño adecuado para alcanzar conclusiones estadísticamente conectadas y biológicamente significativas
B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
C	Consenso de opinión de expertos

## METODOLOGÍA

Este consenso es el fruto de la voluntad de dos Sociedades Científicas que han reconocido la necesidad de complementar el enfoque sobre una misma problemática: la de los pacientes con Diabetes Mellitus (DM) y con enfermedad cardiovascular (ECV), o bien que están en riesgo de sufrirla. Tanto la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) como la Sociedad Argentina de Diabetes Mellitus (SAD) tienen una reconocida trayectoria en la producción de guías de práctica y documentos de consenso, aunque cada una tiene prácticas y culturas de trabajo diferentes. En consecuencia, la primera tarea que se afrontó fue la de acordar, no solamente el temario y el abordaje de los diferentes asuntos, sino también modalidades de trabajo comunes: objetivo general del documento, forma de analizar y evaluar el peso de la información, definir los niveles de evidencia y determinar los grados de recomendación. Se acordó adoptar la modalidad utilizada por la SAC en todos los documentos producidos por el Área de Consensos y Normas, expuestos en la siguiente tabla:

Los expertos que colaboraron en la redacción del Consenso fueron seleccionados e invitados a participar con el acuerdo unánime del grupo de Directores y Secretarios, pertenecientes a ambas Sociedades Científicas. Se convocó a colegas con trayectoria reconocida en las disciplinas abordadas para el análisis de la evidencia y la redacción de las recomendaciones. Todos los aspectos metodológicos y las recomendaciones finales de este documento fueron definidos por consenso entre el grupo de Directores y Secretarios del Consenso.

El proceso de consolidación de la información fue lento: desde la decisión de ambas sociedades hasta la redacción de este documento, el campo del manejo de la DM y la enfermedad cardiovascular sufrió profundas transformaciones que trascienden la aparición de nuevos agentes terapéuticos. Lo que se ha desarrollado es un nuevo modelo de abordaje que es, utilizando las palabras de la Dra. Alicia Elbert, *transdisciplinario*. Esto ha implicado esperar y poder entender y “procesar” toda la información surgida en estos años. Este documento, que pretende asistir a los médicos en la práctica diaria, ha intentado adoptar esa nueva mirada integradora.

## EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO SANITARIO

### a. Epidemiología de la Diabetes Mellitus

Resulta imperativo comenzar este documento resaltando que la Diabetes Mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas no transmisibles que tiene más impacto mundial. También resulta apropiado remarcar que intentaremos brindar información epidemiológica local, en caso de que esté disponible. Con relación a la prevalencia, en la Argentina, según lo publicado recientemente en la 4.<sup>a</sup> Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (1), el valor registrado para DM o elevación de la glucemia (por autoinforme) fue del 12,7% (IC 95% de 21,1 a 13,4) en el año 2018. Resulta muy inquietante que, *en términos relativos*, la prevalencia de DM o elevación de glucemia se incrementó un 34% desde 2005. Esta tendencia podría asociarse, entre tantos otros factores, al incremento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad (49% y 61,6% en 2005 y 2018, respectivamente) y baja actividad física (54,9% y 64,9% en 2009 y 2018, respectivamente). En el caso específico de la DM, hace una década, el estudio CARMELA informó una prevalencia del 6,2% (para la ciudad de Buenos Aires (2) y, más recientemente, el estudio CESCAS refiere una prevalencia del 8,4 % (en la ciudad de San Carlos de Bariloche) (3).

La DM impacta en términos de mortalidad y morbilidad. En relación con la primera, según la Secretaría de Salud de la Nación, el 2,6% de todas las defunciones en la Argentina fueron causadas por DM (para ambos sexos y todos los grupos etarios) (4). Valores similares (2,81%) informa el *Global Burden of Disease Study* (GBDS) (5). La carga de enfermedad y discapacidad de la DM representa unos 946,61 años de vida ajustados a discapacidad (DALYs) por cada 100.000 habitantes en 2017 (15) y su impacto se ha incrementado a lo largo de los años. De los dos tipos principales de DM, la DM tipo 2 representa la mayor carga de enfermedad en términos de prevalencia y morbimortalidad. (6). La prevalencia estimada, por el GBDS, de DM tipo 2 en la Argentina es de 7,44% (comparada con 0,37% de la DM tipo 1). Del total de muertes en 2017, la DM tipo 2 contribuyó con un 2,35% (0,46% para la DM tipo 1) y la carga de discapacidad es de 828,36 DALYs por cada 100.000 habitantes (108,34 para la DM tipo 1).

La carga de enfermedad depende, entre muchos otros determinantes, de la tasa de diagnóstico, el acceso al tratamiento y el control de la enfermedad. Se estima que una de cada cuatro personas con DM desconoce la presencia de la enfermedad. De los que tienen diagnóstico confirmado, aproximadamente 3 de cada 4 personas con DM reciben tratamiento con fármacos, y solo la mitad de los tratados tiene niveles de glucemia controlados. En consecuencia, más de la mitad de los pacientes con DM no reciben los cuidados indicados y esto impacta en la probabilidad de sufrir complicaciones (3).

### b. Epidemiología de las complicaciones cardiovasculares en el paciente con Diabetes Mellitus

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con DM (7). Se estima que la prevalencia de ECV supera el 30% en los pacientes con DM y que las formas más prevalentes son la enfermedad coronaria y la insuficiencia cardíaca (8). Pese a que en la última década los cuidados de salud que reciben los pacientes con DM han mejorado, la incidencia de muerte por causa cardiovascular y enfermedad coronaria es más del doble que en pacientes sin DM; además presentan un mayor riesgo de sufrir internaciones por enfermedades cardiovasculares (p. ej., SCA, IC) (9). Aunque el riesgo de internación es superior en los pacientes con DM tipo 1, la mayor carga para los sistemas de salud está representada por los pacientes con DM tipo 2, dadas la mayor prevalencia y la mayor presencia de comorbilidades. En nuestro la Argentina, según las estimaciones del GBDS, la letalidad de la DM, en especial de la DM2, se ha reducido entre 2007 y 2017. Esto ha tenido como consecuencia un incremento del 11% en los años de vida con discapacidad (YLD) para ambos tipos de DM (5), especialmente en los sujetos con DM2 (6).

El impacto, en cuanto a utilización de recursos y sus costos asociados, representa una importante carga para el sistema de salud, en especial cuando la complicación es cardiovascular. Tomando como referencia el cuidado recibido por la población sin DM, el costo médico directo del cuidado de los pacientes con DM en la Argentina se incrementa 2,4 veces en pacientes con DM sin complicaciones y 3,9 veces cuando desarrollan alguna complicación (10). Se estima que, en la Argentina, el costo de la hospitalización por causa cardiovascular en DM (que representa más del 40% de todas las hospitalizaciones en los diabéticos) alcanza más de 6 veces el costo incurrido por otras causas (11).

### c. Implicaciones sanitarias

La información presentada previamente ilustra la carga de enfermedad que enfrentamos en nuestro país a causa de la DM. En este sentido, el proceso de concientización sobre el problema, liderado por la Sociedad Argentina de Diabetes Mellitus y otras organizaciones no gubernamentales, ha dado como resultado que el Estado aborde este problema de modo más integral. La sanción de la Ley 23753 (modificada en 2018) brinda un marco de referencia (más allá de los cuestionamientos que naturalmente surgen a todas las normas legales, que son perfectibles) para todos los actores involucrados.

Las exigencias financieras que afrontan los diferentes actores integrantes del muy fragmentado sector de salud de nuestro país hacen que muchos de los recursos diagnósticos y terapéuticos de reconocido valor científico estén

más allá de la capacidad de pago del sistema. Es decir, no siempre estarán disponibles o serán accesibles para todos los pacientes. Esto exige que aquellos que estamos involucrados en el cuidado de los pacientes utilicemos con la mayor racionalidad posible los recursos disponibles. La diversidad de los escenarios asistenciales (público, privado, seguridad social) en los que los médicos nos desempeñamos implica que no necesariamente exista disponibilidad o accesibilidad a los recursos que se recomiendan en este documento y su uso estará condicionado, por lo tanto, a la realidad de medio donde se efectúa la atención. Ejemplo de esto es el uso del ultrasonido para la pesquisa de ateromatosis subclínica para estratificar el riesgo en los pacientes con DM. El valor (*utilidad en el sentido de capacidad de brindar un beneficio clínico*) está reconocido en la literatura médica; sin embargo, el recurso no siempre está disponible y, por lo tanto, se deberá estratificar el riesgo con otras herramientas, también de gran valor pronóstico.

Uno de los temas más complejos, desde el punto de vista de la provisión de servicios de salud a los pacientes con DM es el grado de cobertura que se les otorga a los medicamentos innovadores (p. ej., los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 [*inhibidores SGLT2*], o los antagonistas del péptido símil glucagón tipo 1 [*antagonistas GLP-1*]) o nuevos desarrollos de fármacos ya utilizados (análogos de insulinas, por ejemplo *lispro*, *glargina*, *degludec*). Muchos de estos fármacos, que en los últimos años han demostrado tener un perfil de eficacia y seguridad relevantes (es decir, agregan *valor*), pues reducen eventos cardiovasculares y renales, todavía pueden no estar accesibles a todos los pacientes. Es por ello que, ante una indicación precisa, si bien la primera intención de tratamiento debería orientarse a utilizar un determinado medicamento, es posible que no exista acceso a él en una proporción importante de pacientes, por lo cual se deberá elegir otra opción terapéutica.

En este sentido, el desarrollo de evaluaciones de economía de la salud locales contribuirá sustancialmente a definir el precio de los recursos en función del valor que aportan a los pacientes.

En conclusión, la epidemia de DM está instalada y sus consecuencias cardiovasculares, en términos de muerte, enfermedad y discapacidad, son alarmantes. Es tarea de todos los involucrados afrontar sistemáticamente la evaluación y tratamiento de los pacientes con DM para reducir esta carga de enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 4. a Encuesta Nacional de Factores de Riesgo [Internet]. Argentina: Ministerio de Salud; 2019. Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001622cnt-2019-10\\_4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001622cnt-2019-10_4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo.pdf)
2. Escobedo J, Buitrón LV, Velasco MF, Ramírez JC, Hernández R, Macchia A, et al. High prevalence of DM and impaired fasting glucose in urban Latin America: the CARMELA Study. *Diabet Med*. 2009;9:864-71
3. Irazola V, Rubinstein A, Bazzano L, Calandrelli M, Chung-Shiuan C, Elorriaga N, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of DM and impaired fasting glucose in the Southern Cone of Latin America. *PLoS ONE*. 2017;12(9): e0183953.
4. Anuario 2017 [Internet]. Ministerio de Salud Argentino: Dirección de estadísticas e Información en Salud; 2017. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/index.php/anuario-2017>.
5. Global Burden of Disease Study. Institute for Health Metrics and Evaluations [Internet]. Washington: University of Washington; 2017. Disponible en: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
6. González L, Caporale JE, Elgart JF, Gagliardino JJ. The Burden of DM in Argentina. *Glob J Health Sci*. 2015;7(3): 124–133.
7. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. DM and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J*. 2013; 34:2436–2443.
8. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 DM: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(83):1-19.
9. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 DM. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1407-1418.
10. Caporale JE, Elgart JF, Gagliardino JJ. Diabetes in Argentina: cost and management of diabetes and its complications and challenges for health policy. *Globalization and Health* 2013,9:54
11. Caporale JE, Calvo H, Gagliardino JJ: Costos de atención en personas con diabetes previos y posteriores a su hospitalización. *Rev Panam Salud Publica* 2006,20:361-368

## DEFINICIONES

### a. Definición de Diabetes Mellitus

Los criterios actualmente aceptados para el diagnóstico de DM es la presencia de uno de los tres siguientes (1):

- Presencia de síntomas característicos de DM (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) junto a una glucemia plasmática aislada (en cualquier momento del día y sin considerar la última ingesta)  $\geq 200$  mg/dL.
- Glucemia plasmática en ayunas  $\geq 126$  mg/dL (posterior a un ayuno de 8 horas).
- Glucemia plasmática obtenida a las 2 horas de la ingestión de 75 g de glucosa anhidra disuelta en 375 cm<sup>3</sup> de agua en el contexto de una prueba de tolerancia oral a la glucosa  $\geq 200$  mg/dL.

En ausencia de hiperglucemia franca, estos criterios deben ser confirmados nuevamente repitiendo alguna de las determinaciones.

La hemoglobina glicosilada, corrientemente utilizada para guiar el manejo y ajustar el tratamiento no es un criterio que la SAD aconseje para el diagnóstico, debido a la falta de estandarización de la medición en muchos laboratorios en la Argentina. Otras sociedades internacionales proponen un valor  $\geq 6,5\%$  como criterio diagnóstico.

### b. Definición de glucosa alterada en ayunas y tolerancia alterada a la glucosa

Existen individuos que presentan glucemias por encima de los valores normales pero que no llegan a los niveles sugeridos para el diagnóstico de DM. Dentro de esa categoría se diagnostica como glucosa alterada en ayunas cuando las glucemias de ayuno se encuentran entre 110 mg/dL y 125 mg/dL y tolerancia alterada a la glucosa en aquellos individuos que luego de la sobrecarga con 75 g de glucosa anhidra en 375 mL de agua evidencian glucemia basal menor de 126 mg/dL pero a las 2 horas estas se encuentran entre 140 mg/dL y 199 mg/dL(1).

	Normal	GAA O TAG	DM
GPA (mg/g)	<110 mg/dL	Entre 110-126	$\geq 126$
2 hs post carga (mg/dL)	<140 mg/dL	Entre 140-199	$\geq 200$

Tanto la GAA como la TAG son, por un lado, factores de riesgo para el desarrollo de ECV y, por otro.

Conllevan un riesgo aumentado de desarrollo de DM (4% por año en GAA y 9% por año en TAG). Las personas que presentan glucemias entre 100 mg/dL y 110 mg/dL sumadas a factores de riesgo para el desarrollo de DM pueden también requerir controles más cercanos.

	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
– El diagnóstico de DM, glucosa alterada en ayunas y tolerancia alterada a la glucosa, se efectuará siguiendo los criterios diagnósticos establecidos por la SAD.	<b>I</b>	<b>B</b>

### c. Pesquisa de Diabetes Mellitus

Dado que entre un cuarto y la mitad de las personas con DM permanecen sin diagnóstico, se debe tener en cuenta una serie de factores de riesgo asociados al desarrollo de DM, ante cuya presencia debe efectuarse la pesquisa. Esta búsqueda se fundamenta en el hecho de que, cuanto más temprano se hace el diagnóstico de DM, tanto mejor es su pronóstico y más fácil su tratamiento (2). Debería ser considerada en toda persona adulta con sobrepeso (IMC igual a 25/m<sup>2</sup> o mayor) y que tenga uno o más factores de riesgo adicionales para presentar DM tales como:

- Sedentarismo.
- Familiares de primer grado con DM.
- Etnias con mayor riesgo.
- Antecedentes de DM gestacional o recién nacidos con peso mayor de 4 kg.
- Hipertensión arterial ( $\geq 140/90$  mm Hg o con tratamiento establecido).
- HDL colesterol menor de 35 mg/dL y/o triglicéridos mayores de 250 mg/dL.
- Diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (mujeres).
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c)  $\geq 5,7\%$ , TAG o GAA en estudios anteriores.
- Otras condiciones clínicas asociadas a insulinoresistencia (obesidad grave, acantosis *nigricans*).
- Antecedentes de enfermedad cardiovascular.

En el resto de la población, la pesquisa de DM debería comenzar luego de los 45 años de edad. Si los resultados son normales, debería repetirse cada 3 años, pero se puede acortar el período de tiempo dependiendo de los resultados iniciales y del nivel de riesgo. Los estudios diagnósticos deberían ser la glucemia en ayunas o la PTOG con 75 g (3, 4).

Cabe remarcar que la presencia de enfermedad cardiovascular, como por ejemplo el antecedente de internación por síndrome coronario agudo como insuficiencia cardíaca, se asocia a un mayor riesgo de desarrollar DM, el cual empeora el pronóstico, por lo que se debe estar atento a la pesquisa rutinaria de DM. Por otra parte, la presencia de síndrome metabólico, o bien la de algunos de sus componentes, genera un riesgo aumentado tanto de ECV como de DM.

	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
- La pesquisa de DM se efectuará en todo adulto mayor con sobrepeso u obesidad y factores de riesgo asociados o ante la presencia de ECV, utilizando glucosa plasmática en ayunas o PTOG.	I	B

#### d. Tipos de Diabetes Mellitus

Es importante conocer los distintos tipos de DM para poder clasificarla e implementar el tratamiento adecuado. El diagnóstico temprano es importante a fin de evitar las complicaciones microvasculares y macrovasculares de la enfermedad, estas últimas muy prevalentes y la primera causa de muerte de los pacientes con DM.

##### - DM tipo 1

Representa menos del 10% del universo de pacientes con DM y está mediada generalmente por la presencia de autoanticuerpos, lo que deriva en la destrucción progresiva y rápida de la masa celular beta. Los marcadores de este proceso incluyen autoanticuerpos contra las células del islote (ICA), autoanticuerpos contra el ácido glutámico descarboxilasa (GADA), contra la insulina (AAI) y los anticuerpos antirosina fosfatasa (IA2). Estos pacientes tienen predisposición a padecer otras enfermedades autoinmunes tales como enfermedad de Graves, hipotiroidismo, enfermedad celíaca, enfermedad de Addison, anemia perniciosa y vitiligo. Se asocia a polimorfismos del antígeno leucocitario humano (HLA). Ocurre comúnmente en la infancia y adolescencia, aunque puede presentarse a cualquier edad. Presenta bajas concentraciones de péptido C. Algunas formas de DM tipo 1 no tienen etiología conocida, por lo que se consideran idiopáticas, y también se presentan con insulinopenia con tendencia a la cetosis pero sin evidencia de autoinmunidad. En adultos puede aparecer una forma clínica de instalación más lenta denominada LADA (en inglés, *Latent auto-immune DM in adults*) con grado diverso de insulinopenia.

##### - DM tipo 2

Esta presentación clínica, que abarca aproximadamente al 90% de pacientes con DM, implica una disminución en la sensibilidad periférica y hepática a la insulina y un déficit relativo en su secreción en relación con el grado de insulinorresistencia. Es una enfermedad poligénica y se asocia con predisposición genética. Desde el punto de vista fisiopatológico muestra mayor diversidad de mecanismos, que van desde la insulinorresistencia con déficit de acción de insulina hasta la insulinopenia agravada por la disminución de la sensibilidad periférica. Otros mecanismos involucrados son: un menor efecto incretina, un aumento en la secreción de glucagón, una mayor reabsorción de glucosa a nivel del túbulo proximal renal, alteraciones a nivel de neurotransmisores, etc. La obesidad, y en especial la abdominal, se presenta en un porcentaje muy elevado de pacientes. Suele asociarse con dislipidemia e hipertensión arterial. El riesgo de padecer DM tipo 2 aumenta con la edad, obesidad, sedentarismo, DM gestacional previa y aspectos epigenéticos. Hoy en día se consideran también como factor predisponente los cambios en el microbioma.

##### - DM gestacional

Definida como glucemia alterada en ayunas o tolerancia alterada a la glucosa con comienzo durante el embarazo. El diagnóstico se efectúa ante la presencia de glucemia en ayunas entre 100 y 125 mg/dL en 2 días diferentes (durante la misma semana) y/o cuando la glucemia a las 2 horas postsobrecarga con 75 g de glucosa anhidra es  $\geq$  140 mg/dL, determinación que se sugiere efectuar entre las semanas 24 y 28 de gestación. Si bien esta condición revierte en la mayoría de los casos al momento del parto, el antecedente de DG constituye una subpoblación de mujeres con alto riesgo de desarrollar DM posteriormente. Entre un 5 y un 10% de estas pacientes pueden desarrollar DM en el período posparto y alrededor de un 50% durante los 10 años siguientes.

### - Otros tipos específicos de DM

Dentro de este grupo, que abarca <3% de los pacientes con DM, se deben considerar ocho categorías diferentes: defectos genéticos de la célula beta, defectos genéticos de la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías, DM inducida por fármacos, DM inducida por infecciones, formas poco comunes inmunomediadas y síndromes genéticos asociados.

### e . Seguimiento metabólico del paciente con Diabetes Mellitus

Evaluación	Prueba	Frecuencia
Evaluación bucal	Gingivitis, estado de piezas dentarias	Anual
Evaluación cardiovascular	Examen físico cardiovascular y electrocardiograma (Otras evaluaciones: véase capítulo 4).	Al menos anualmente
Evaluación hepática	Ecografía hepática (evaluar presencia de hígado graso) Hepatograma (véase Laboratorio)	Al menos una vez
Evaluación oftalmológica	Agudeza visual, examen de retina con dilatación de pupilas	Anual***
Inmunización	Influenza Vacuna antineumocócica: Vacuna conjugada antineumocócica de 13 serotipos (VCN13) Vacuna polisacárida antineumocócica de 23 serotipos (VPN23)  Hepatitis B  Doble bacteriana	Anual 1.ª dosis: VCN13 2.ª dosis: VPN23 (intervalo mínimo de 12 meses luego de la VCN13) 1.er refuerzo: VPN23 a los 65 años (respetando intervalo mínimo de 5 años de la dosis anterior) Única vez (con esquema completo) Cada 10 años
Laboratorio	Función renal: Estimación de filtrado glomerular por fórmula Relación albuminuria-creatininuria en orina espontánea o proteinuria en orina 24 horas: Glucemia Hemoglobina glicosilada A1c Hepatograma Perfil lipídico: Colesterol total. LDL colesterol. HDL colesterol y triglicéridos. Estimación de colesterol no HDL	Anual  Cada 3 a 6 meses Cada 3 a 6 meses Anual Al menos anual
Peso/IMC*/CC**		En cada visita
Pies	Examen físico: Evaluar neuropatía: reflejos osteotendinosos, sensibilidad vibratoria (diapasón 256 Hz) y táctil profunda (monofilamento), Signo del abanico (hipotrofia muscular). Evaluación vascular: presencia de pulsos pedios y tibiales, temperatura de las extremidades. Evaluar alteraciones ortopédicas (dedos en garra, <i>hallux valgus</i> ) Otras evaluaciones: integridad de la piel, presencia de hiperqueratosis, presencia de vello, presencia de micosis interdigital y onicomicosis	Inspección visual: cada visita  Sin lesiones y pie de bajo riesgo: anual  Pie de alto riesgo y con lesión: determinar por especialista
Presión arterial	Sentado, 3 veces con intervalos y obteniendo promedios	En cada visita

\*IMC: índice de masa corporal. \*\*CC: circunferencia de cintura. \*\*\*Si fuera normal podría realizarse cada 2 años

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gagliardino JJ, Serey M, González C, Domínguez JM, Mazza CM. Consenso sobre criterio diagnóstico de la glucemia de ayunas alterada de la Sociedad Argentina de Diabetes. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* 2007;41(3):95-104.
2. World Health Organization. Ginebra. 2003. Screening for Type 2 Diabetes. Report of a World Health Organization and International DM Federation meeting.
3. World Health Organization [Internet]. Ginebra: WHO Department of Noncommunicable Disease Management; 2003 [acceso 18 de julio 2019]. Screening for Type 2 Diabetes. Report of a World Health Organization and International Diabetes Federation meeting. Disponible: [https://www.who.int/diabetes/publications/en/screening\\_mnc03.pdf](https://www.who.int/diabetes/publications/en/screening_mnc03.pdf)
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Classification and diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2019; 42 (Supp 1): S13-S28.

## ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

### a. Estratificación de riesgo cardiovascular en el paciente con Diabetes Mellitus

Los sistemas de estratificación de riesgo son herramientas para organizar el uso de recursos destinados a brindar servicios en prevención cardiovascular. No son instrumentos de precisión; en consecuencia, es deseable que su uso sea una aproximación a la evaluación de riesgo y no deben considerarse una “verdad tallada en piedra”.

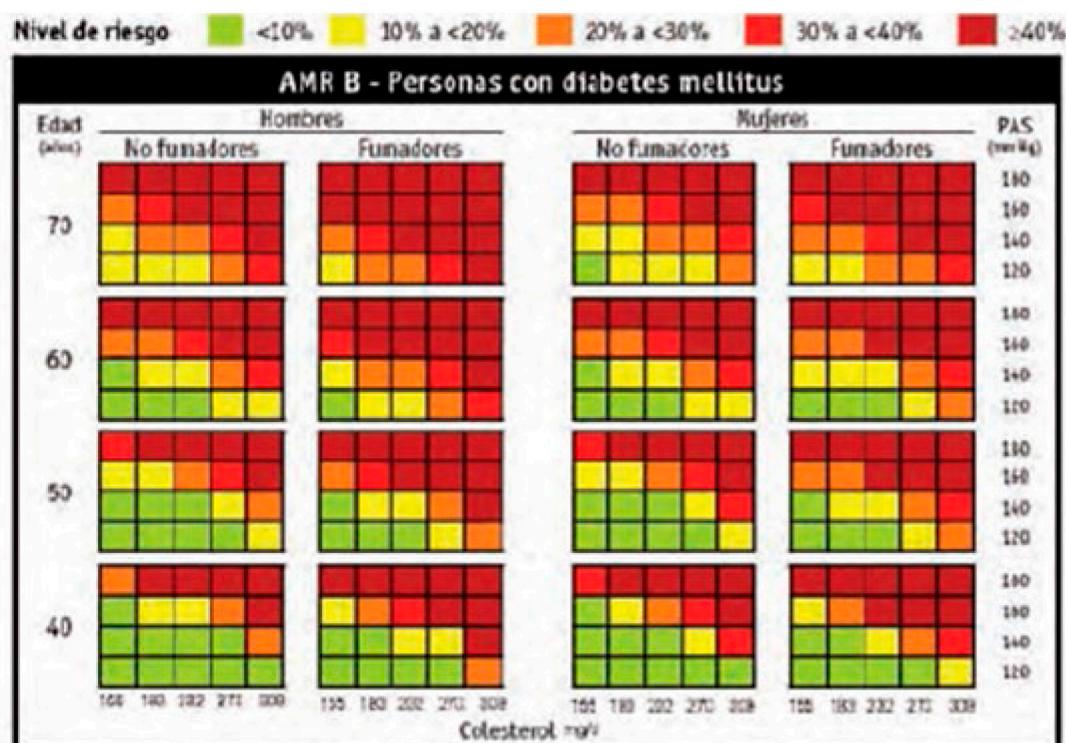
La Sociedad Argentina de Cardiología y la Sociedad Argentina de DM han respaldado, en 2009, la *Guía de Prevención de Enfermedades Cardiovasculares* del Ministerio de Salud de la Nación (MSAL) (1). Esta guía, desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2007 propone un instrumento de estimación del riesgo cardiovascular a 10 años (Tabla 1) mediante un sistema de puntajes basado en el sexo, la edad, los valores de colesterol total y tensión arterial sistólica y el tabaquismo (2). Debido a que el riesgo cardiovascular de los diabéticos es, en general, mayor que en los no diabéticos, el sistema de estimación de riesgo del Ministerio propone el uso de una tabla específica para diabéticos (independientemente del tipo de DM). Una de las principales fortalezas de este instrumento reside en que está desarrollada con datos epidemiológicos provistos por los estados miembros de la OMS. Para la Argentina, la tabla de riesgo disponible corresponde a la Región B de las Américas y permite estimar el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares fatales y no fatales en esta subregión dado que, *hasta el momento, es el único sistema de estimación de riesgo que cuenta con datos locales/regionales* (3). La estratificación de riesgo permite definir grupos de pacientes más vulnerables y, por lo tanto, asignarles recursos terapéuticos de mayor eficacia. Una de las principales características de las categorías de riesgo del sistema OMS-MSAL es que basa las categorías de riesgo y los recursos terapéuticos no solo en la morbimortalidad esperada sino en aspectos relacionados con la estructura, funcionamiento y financiamiento de los sistemas de salud (2) Esto permite, según el grado de disponibilidad de recursos, definir estrategias de prevención. En consecuencia, uno de los principales puntos cuestionados por muchos expertos es que este sistema subestima el riesgo cardiovascular, en especial en los diabéticos. El criterio adoptado se basa en las *categorías de ingreso per cápita*, que considera que el umbral de riesgo para las terapéuticas más intensivas debe ser un riesgo a 10 años  $\geq 30\%$  en países como la Argentina. Se incluyen en este grupo la enfermedad cardiovascular establecida y la *DM con nefropatía (u otra enfermedad renal)*. Si bien es sabido que los diabéticos (en especial aquellos con DM de menos de 10 años de evolución) no tienen el mismo riesgo cardiovascular que los pacientes con enfermedad coronaria (4,5), los criterios del sistema aplicado en la Argentina se contradicen con la opinión de muchas otras sociedades científicas. Por ejemplo, el puntaje (*score*) para países europeos de alto riesgo, versión 2016 (de la European Society of Cardiology) (6) o el calculador de riesgo de 2013 AAC/AHA *Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk* (desarrollado en los Estados Unidos conjuntamente por el American College of Cardiologist y la American Heart Association) (7) estratifican a los pacientes con DM como una población de riesgo intermedio, alto o muy alto. De hecho, las últimas Guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Asociación Europea para el estudio de la DM (EASD) refrendan esta posición (8).

### Recomendaciones

- El abordaje inicial del riesgo CV se debe basar en la tabla de predicción de la región B de las Américas de la OMS (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia B [Figura 1]**).
- Se consideran de **ALTO RIESGO** (*equivalente a categoría de 20 a 30% de la tabla*) los pacientes con DM de  $\geq 10$  años de evolución con algún otro factor de riesgo asociado y sin daño de órgano blanco (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia C**).
- Se consideran de **MUY ALTO RIESGO** (*equivalente a categoría de  $\geq 30\%$  de la tabla*) los pacientes con DM con: 1) Enfermedad cardiovascular previa (evento sintomático o asintomático coronario, cerebrovascular o vascular periférico en cualquier territorio), 2) Ateromatosis subclínica asociada (presencia de placas en algún territorio vascular, *score* de calcio coronario elevado, índice de tobillo brazo  $< 0,9$ ), 3) Daño de órgano blanco (proteinuria, aclaramiento (*clearance*) de creatinina de  $\leq 30$  mL/min, retinopatía, hipertrofia ventricular izquierda o lesiones tróficas en miembros inferiores) (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia C**).

- En pacientes con **ALTO** o **MUY ALTO RIESGO** no es preciso utilizar la tabla de estratificación (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia C**).
- En pacientes con riesgo bajo e intermedio por tabla (categorías de menos de 20%) podría ser de utilidad pesquisar ateromatosis subclínica, si estuviera disponible (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia C**).
- En pacientes con DM sin evento cardiovascular previo se sugiere una evaluación cardiovascular, al menos una vez al año y, de ser posible, realizada por un médico especialista en cardiología (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia C**).

**Tabla 1.** Tabla de predicción de la región B de las Américas de la OMS



### b. Pesquisa de isquemia miocárdica silente

La detección de isquemia silente constituye un desafío de la cardiología y, más aún, cuando se trata de pacientes con DM. La población con DM presenta entre 2 y 4 veces más riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular al tiempo que la tasa de eventos asintomáticos o con síntomas atípicos resulta mayor que en pacientes sin la comorbilidad (9). La isquemia silente afecta a un 20- 35% de esta población y representa un factor de riesgo sumamente importante relacionada con alteraciones en la fisiología endotelial y de la microcirculación (10).

La lógica que se percibe es que, dado que la DM es una enfermedad que promueve la instalación acelerada de aterosclerosis, encontrar aquellos pacientes con isquemia para tratarlos tempranamente podría mejorar el pronóstico futuro y prolongar su sobrevida. Sin embargo, los resultados de la evidencia que disponemos contradicen esta lógica. El estudio DIAD fue diseñado para este propósito con una cohorte de 1123 pacientes y no pudo encontrar beneficios (11). En este sentido, un metaanálisis posterior que involucró 3315 pacientes de cinco estudios, incluido el DIAD, tampoco logró evidenciar beneficio (12), razón por la cual la Asociación Americana de la DM (ADA) no recomienda el tamizaje rutinario de isquemia en pacientes con DM (13).

A partir del trabajo de Haffner y cols.(14) se igualó el riesgo de los pacientes con DM al propio de quienes tuvieron un evento CV, estableciéndose el paradigma de la equidad entre ambas condiciones. Pero dicha creencia fue superada y hoy sabemos que no es así sino que, por más de que la DM acelere la progresión de placa (15), los pacientes con DM constituyen un mosaico heterogéneo de riesgo. Es entonces, en este contexto, donde proliferan las preguntas en torno al tema que estamos tratando: ¿Es necesario pesquisar la presencia de isquemia en todos los pacientes con DM? ¿Las pruebas evocadoras de isquemia alcanzan por sí mismas o es preciso sensibilizar

previamente la búsqueda con una valoración de riesgo? ¿El riesgo debe medirse con puntajes de riesgo, con estudios complementarios o con ambos?

Si bien no se puede recomendar la pesquisa asintomática de isquemia en este tipo de pacientes, es posible que exista algún nicho de pacientes con DM que se beneficien del tamizaje temprano de enfermedad coronaria subclínica. En este sentido, el estudio DIAD encontró predictores independientes de presencia de isquemia en estudios evocadores y que se relacionan con el sexo masculino, valores de creatinina, disfunción autonómica cardíaca, enfermedad vascular periférica (EVP) y el nivel de C-LDL. Por su parte, el estudio BARDOT (16) también identificó parámetros independientes de riesgo de isquemia silente citando nuevamente el sexo masculino y la presencia de EVP, agregando la duración de la DM, el tabaquismo, HTA y valores de BNP elevado, agregando algo de valor a la propuesta anterior. En efecto, este trabajo demuestra que la presencia de hasta uno de dichos predictores implica una tasa de anomalía de pruebas evocadoras del 3,2%, cifra que se eleva al 20,7% en caso de tener 2 de ellos y a 47% si el paciente tuviera tres o más de ellos. Esta circunstancia hace pensar que la detección de isquemia silente desempeña un papel en este tipo de pacientes pero que nuevos estudios serán necesarios para aclarar tal incertidumbre. En consonancia con lo que hemos mencionado, las recomendaciones más recientes dan soporte a la pesquisa de isquemia en pacientes con alto riesgo (8, 17).

### Recomendaciones

- La pesquisa de isquemia silente en pacientes con DM y alto riesgo cardiovascular podría ser de utilidad (**Grado de recomendación IIb, nivel de evidencia B**).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Guía de bolsillo para la estimación y el manejo del riesgo cardiovascular. Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares. Ministerio de Salud de la Nación. 2009] [Consenso de Prevención Cardiovascular. Rev Argent Cardiol 2012;80(Supl2):1-127
2. Prevention of cardiovascular disease: guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk. World Health Organization. Disponible en: [www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/Prevention\\_of\\_Cardiovascular\\_Disease/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/Prevention_of_Cardiovascular_Disease/en/)
3. Carrillo-Larco RM, Altez-Fernandez C, Pacheco-Barrios N, Bambs C, Irazola V, Miranda JJ, et al... Cardiovascular Disease Prognostic Models in Latin America and the Caribbean. A Systematic Review. Glob Heart. 2019;14(1): 81–93
4. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 DM and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. BMJ 2002;324:939–942
5. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of DM on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, DM duration, and established and novel risk factors. Arch Intern Med 2011;171:404–410
6. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur J Prev Cardiol. 2016. 23(11):NP1-NP96
7. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Sorlie P, Stone NJ, Wilson PW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014. 1;63(25 Pt B):2935-59
8. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020 Jan 7;41(2):255-323
9. Barthelemy O, Lê Feuvre C, Timsit J. Silent myocardial ischemia screening in patients with Diabetes Mellitus. Arq Bras Endocrinol Metab. 2007;51(2):285-93.
10. Cosson E, Nguyen MT, Chanu B, Banu I, Chiheb S, Balta C, et al.. Cardiovascular risk prediction is improved by adding asymptomatic coronary status to routine risk assessment in type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2011;34(9):2101-7.
11. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barret EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. Diabetes Care. 2004;27(8):1954-61.
12. Rados DV, Pinto LC, Leitao CB, Gross JL. Screening for coronary artery disease in patients with type 2 DM: a meta-analysis and trial sequential analysis. BMJ Open 2017;7:e015089.
13. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care. 2019;42(Suppl1):S103-S123.
14. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 DM and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med. 1998;339:229–34.
15. Wong ND, Sciammarella MG, Polk D, Gallagher A, Miranda-Peats L, Whitcomb B, et al. The metabolic syndrome, DM, and subclinical atherosclerosis assessed by coronary calcium. J Am Coll Cardiol. 2003;41(9):1547-53.
16. Zellweger MJ, Haaf P, Maraun M, Osterhues HH, Keller U, Muller-Brand J, et al.. Predictors and prognostic impact of silent coronary artery disease in asymptomatic high-risk patients with Diabetes Mellitus. Int J Cardiol. 2017;244:37–42.
17. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Síndromes Coronarios Crónicos - 2019. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2019/11/consenso-csc-2019.pdf>

## TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERGLUCEMIA

### a. Plan alimentario

La terapia nutricional (TN) está recomendada para todos los pacientes con DM y enfermedad CV y deberá ser individualizada para lograr los objetivos del tratamiento. Para ello, se deben tener en cuenta las metas recomendadas por la ADA y las recientes recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis 2019 (1).

La TN en pacientes con DM2 logró descensos del 1 a 2% en la HbA1c dependiendo de la duración de la enfermedad (2). Si bien debe prescribirse individualmente, la recomendación de porciones de alimentos saludables suele ser suficiente. Dado que es frecuente la coexistencia de dislipidemia e hipertensión arterial, la TN debe tener en cuenta los parámetros cardiometabólicos para asegurar el éxito de la intervención.

Múltiples planes alimentarios han demostrado reducción del riesgo cardiovascular (3). Varios estudios prospectivos de cohortes demuestran los beneficios de la dieta mediterránea en la prevención de enfermedades cardiovasculares y en la reducción de las tasas de mortalidad cardiovascular. Los estudios EPIC y HALE han confirmado la asociación epidemiológica entre la adherencia a la dieta mediterránea y una menor mortalidad por cualquier causa. El *Lyon Diet Heart Study* fue el primer estudio de intervención en concluir que el patrón de dieta mediterránea era una estrategia no farmacológica eficaz en prevención secundaria para disminuir los eventos clínicos coronarios en pacientes que habían sobrevivido a un infarto de miocardio. El estudio PREDIMED realizado en individuos de alto riesgo cardiovascular, pero sin antecedentes de enfermedad vascular isquémica, demostró que una dieta de tipo mediterráneo conseguía una reducción del 30% en la incidencia de enfermedades cardiovasculares.

El valor calórico total (VCT) depende del peso, la talla, el sexo, la edad, la situación biológica y el grado de actividad física del paciente. En DM2, más del 80% presentan sobrepeso u obesidad, por lo que en estos casos se recomienda la pérdida de peso para mejorar la insulinoresistencia (4). En este contexto, las dietas con restricción de grasas se han mostrado eficaces en reducir la enfermedad cardiovascular (5,6).

El aporte proteico ideal debe representar entre un 10 y 20% del VCT en pacientes con DM sin enfermedad renal (7). Con filtrado normal, el consumo debe ser el normal, es decir, 0,8 a 1 gramo por kg de peso teórico, aunque en el curso de una caída del filtrado glomerular deberá reducirse la cantidad de proteínas a no menos de 0,6 gramos por kg de peso teórico por día.

En materia de hidratos de carbono, no existe evidencia concluyente sobre la cuantificación por lo que tanto el conteo de hidratos como la estimación por porciones son estrategias válidas para lograr el control glucémico. Los carbohidratos recomendados son los provenientes de vegetales, frutas, granos, legumbres y sus productos. Los hidratos de carbono de bajo índice y carga glucémicos exigen menor secreción de insulina y de glucagón, mejorando la insulinoresistencia y la insulinoopenia (8,9).

Los edulcorantes no calóricos y los azúcar-alcoholes son seguros consumidos en las cantidades diarias recomendadas (RDA). La indicación de fibra dietética y granos enteros en los pacientes con DM es igual que para la población general: se encuentra en el orden de 25 g/día. El mayor beneficio lo adquiere por entretener la absorción de los carbohidratos. La utilización de fructosa presente en la fruta puede mejorar el control glucémico, pero, si se utiliza fructosa como endulzante, su consumo puede sugerirse en 0,12% del VCT. Resulta importante aclarar que debe evitarse el consumo para reducir el riesgo del aumento de peso y empeorar el riesgo cardiometabólico. Los edulcorantes no nutritivos y los edulcorantes hipocalóricos se usan para reducir el total de calorías y carbohidratos. No hay evidencia concluyente sobre la ingesta total de grasas, por lo que las metas deben ser individualizadas, siendo la calidad de grasas lo más importante para tener en cuenta. En DM2, las dietas mediterráneas, ricas en ácidos grasos monoinsaturados (MUFA), mejoran los lípidos plasmáticos y los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (Nivel de evidencia B). Los ácidos grasos omega 3 (EPA y DHA) de pescados grasos y omega 3-ácido linolénico (ALA) se recomiendan por su efecto beneficioso sobre las lipoproteínas y la prevención de ECV. Las grasas saturadas, el colesterol dietario y los ácidos grasos trans se recomiendan en igual magnitud que para la población general. Los estanoles y esteroides vegetales pueden reducir el LDL-colesterol con una ingesta diaria de 1,6 a 3 gramos. Las bebidas alcohólicas no deben ser indicadas específicamente pero, si el paciente opta por su ingesta, se debe aclarar que su consumo aumenta el riesgo de hipoglucemia especialmente en quienes reciben ADO secretagogos. La recomendación de ingesta de sodio en DM es la misma que para la población general: debe ser menor de 2300 mg/día (Nivel de evidencia IB). En caso de hipertensión arterial concomitante, deberá indicarse una reducción adicional personalizada.

### Recomendaciones

- El plan de alimentación del paciente con DM debe ser individualizado, con reducción calórica en pacientes con exceso de peso corporal (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia A**).
- Se deben indicar hidratos de carbono de absorción lenta, restricción de grasas saturadas, proporciones adecuadas de grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas y proteínas acorde con la función renal (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia B**).

**b. Actividad física**

El concepto actividad física representa todos los movimientos que incrementan el uso de energía (caminar, subir escaleras, etc.), mientras que con ejercicio se hace referencia a la actividad física estructurada. La incorporación de ambos como parte del cambio de estilo de vida implica una mejoría en el control de la glucemia y de los demás factores de riesgo CV al tiempo que previene el desarrollo de DM en personas con intolerancia oral a la glucosa (10). Acorde con las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología de 2019 (7) se recomienda una actividad física de moderada a vigorosa, en combinación de ejercicio aeróbico y resistencia,  $\geq 150$  minutos por semana para la prevención y el control de la DM tipo 2. Los programas con intensidad moderada de entrenamiento que utilizan pesos ligeros y con numerosas repeticiones, pueden ser útiles para mantener y aumentar la fuerza muscular del tren superior. No obstante, en personas con DM, se debe tener precaución, si presenta alguna complicación crónica en un estadio avanzado que pueda contraindicar el ejercicio de resistencia, como por ejemplo HTA no controlada, neuropatía autonómica, retinopatía proliferativa no tratada, historia de lesiones en pies, etc. (1).

Es importante destacar que los pacientes tratados con insulina, sulfonilureas o meglitinidas pueden desarrollar hipoglucemia durante el ejercicio o luego de él, por lo que en ocasiones se vuelve necesario un ajuste de la dosis o la suplementación con hidratos de carbono (11). Por lo tanto, es importante tener presente algunos lineamientos generales, útiles en la regulación de la respuesta de la glucemia a la actividad física (Tabla 1).

**BIBLIOGRAFÍA**

**Tabla 1. Lineamientos generales para la realización de actividad física**

Monitorear la glucosa sanguínea antes y después del ejercicio (o durante su desarrollo, si se considera necesario) especialmente en las primeras sesiones
Evitar realizar ejercicios si la glucemia en ayunas es mayor de 250 mg/dL si se confirma una cetosis presente o si la glucemia es mayor de 300 mg/dL, independientemente de la presencia de cetosis
Ingerir carbohidratos antes del ejercicio si la glucemia es $< 100$ mg/dL
Disponibilidad de carbohidratos durante el ejercicio y al finalizarlo, en especial cuando son de larga duración
Consumir carbohidratos de absorción rápida cuando sea necesario para evitar cuadros de hipoglucemia
Identificar el impacto de la hiperglucemia e hipoglucemia durante la actividad física
Recomendar llevar una identificación que indique la condición de paciente con diabetes mellitus
Evitar el ejercicio en el pico máximo de acción de la insulina
Prevenir la deshidratación con un consumo adecuado de líquidos antes, durante y después del ejercicio
Las dosis de insulina deben ser calculadas de acuerdo con la hora del día en que el ejercicio será realizado, y la reducción debe prioritariamente considerar la insulina de acción rápida
En la eventualidad de no ser posible una reducción de insulina, debe aumentarse la ingesta de hidratos de carbono antes, durante y después del entrenamiento, de acuerdo con la glucemia
El paciente debe tener siempre a mano aparatos o útiles medidores de glucosa, así como hidratos de carbono de rápida absorción para evitar una hipoglucemia
No inyectar insulina en las extremidades cuando se vaya a hacer ejercicio, pues podrá haber una absorción más rápida. La región más indicada en este caso es el tejido subcutáneo de la pared abdominal.
Si la actividad física fuera a realizarse por la tarde, el paciente debe reducir la insulina vespertina y aumentar la ingesta. Conviene pedir a los familiares que lo observen eventualmente durante el sueño, para detectar eventuales hipoglucemias post ejercicio.

1. American Diabetes Association. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S46-S60
2. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care*. 2002;25(3):608-613.
3. Evert A, Franz M. Nutrition Therapy for diabetes and Lipid Disorders. American Diabetes Association. Virginia. 2012, 265–294.
4. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374(9702):1677-1686.
5. Willett WC. Dietary fats and coronary heart disease. *J Intern Med*. 2012;272(1):13-24.
6. Michas G, Micha R, Zampelas A. Dietary fats and cardiovascular disease: putting together the pieces of a complicated puzzle. *Atherosclerosis*. 2014;234(2):320-328.
7. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V et al; 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

8. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* 2003;26(8):2261-2267.

9. Thomas DE, Elliott EJ. The use of low-glycaemic index diets in diabetes control. *Br J Nutr.* 2010;104(6):797-802.

10. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393-403.

11. Aguilar Salinas CA, Aschner P, González R, Mora Brito E, Rodríguez M, Domínguez E y cols. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019. Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes 2019;1-125.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERGLUCEMIA

### a. Objetivos glucémicos: intensivo vs. conservador

Hace varios años el estudio UKPDS demostró que mantener un adecuado control glucémico con valores de HbA1c menores del 7% permite reducir las complicaciones microvasculares pero no garantiza la reducción de eventos macrovasculares (1). Los ensayos clínicos posteriores como ADVANCE, ACCORD y VADT confirmaron que ser más intensivos en el control glucémico no implica necesariamente una reducción de muerte por causas cardiovasculares debido, probablemente, a un evento adverso asociado a ciertos fármacos: la hipoglucemia (2-4). Muchas veces alcanzar objetivos de control glucémico más estrictos implica asociar fármacos con mayor riesgo de desarrollar hipoglucemias como las sulfonilureas, glinidas e insulino terapia. En los últimos años surgieron numerosas evidencias sobre el impacto favorable CV y renal de nuevos grupos farmacológicos utilizados para el control glucémico del paciente con DM tipo 2: los iSGLT-2 y los arGLP-1. El advenimiento de estos fármacos nos plantea la importancia de considerar no solo objetivos de HbA1c sino la adecuada selección de los fármacos para alcanzar dichas metas.

#### Metas de control glucémico

Los objetivos de control glucémico se basan en la individualización de la HbA1c:

- *HbA1c menor del 7%:* el logro de este objetivo ha demostrado asociarse a una reducción de complicaciones microvasculares. Si se implementa poco tiempo después del diagnóstico de DM, se asocia también a una reducción a largo plazo de las complicaciones cardiovasculares independientemente del fármaco utilizado.
- *HbA1c menor del 6,5%:* estos objetivos pueden asociarse a un menor riesgo de complicaciones microvasculares, sobre todo de nefropatía diabética, cuando se comparan con objetivos de HbA1c <7%. Sin embargo, el factor limitante es la necesidad de utilizar fármacos con mayor riesgo de hipoglucemia para alcanzar estos objetivos. Se sugiere evaluar objetivos más estrictos en aquellos pacientes que no presenten riesgo de hipoglucemia: adultos jóvenes, DM de corta duración, expectativa de vida larga y ausencia de comorbilidades significativas.
- *HbA1c menor del 8%:* se sugiere este objetivo en aquellos pacientes que han experimentado hipoglucemias frecuentes o en pacientes vulnerables o frágiles por edad avanzada y condiciones comórbidas que puedan limitar la expectativa de vida, y en pacientes con DM de larga data y múltiples complicaciones, en quienes el logro de metas es difícil a pesar de una óptima educación o a quienes no les sea posible realizar automonitorización.

Asimismo, otros parámetros secundarios deben ser tenidos en cuenta, como alcanzar una glucemia en ayunas entre 80 mg/dL y 130 mg/dL y una glucemia posprandial (a los 60 a 120 minutos) menor de 180 mg/dL.

#### Recomendaciones

- Mantener un adecuado control glucémico (HbA1C <7%) con el objetivo de reducir el riesgo de complicaciones microvasculares (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia A**).
- Objetivos glucémicos más o menos estrictos deberán individualizarse de acuerdo con las características y comorbilidades de los pacientes (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia C**).
- Se recomienda evitar el desarrollo de hipoglucemia (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia C**).

### b. Mecanismo de acción y seguridad cardiovascular de los fármacos

La relación entre el tratamiento farmacológico antidiabético y la enfermedad CV encontró en varias ocasiones puntos de controversia. Es sabido que dos tercios de los pacientes con DM presentan enfermedad cardiovascular, siendo esta la principal causa de muerte (5). Sin embargo, durante muchos años, con el tratamiento dirigido al control glucémico y la prevención de sus complicaciones, no se observó reducción en estos eventos e incluso se dudó en muchos casos de su seguridad cardiovascular. Las sulfonilureas (SU) fueron asociadas a toxicidad cardiovascular fundamentalmente ligadas a su mecanismo de acción en los canales voltaje dependientes de potasio, con potencial incremento de muerte celular durante la isquemia, de aumento de área de infarto y de arritmias ventriculares (6-8). Por otra parte, la fenformina se asoció a acidosis láctica fundamentalmente en la insuficiencia renal y en la insuficiencia cardíaca, lo que motivó su retiro del mercado y el retraso de la llegada de la metformina. Con estos antecedentes, en el año 2007 se publicaron 2 metaanálisis sobre tiazolidindionas describiendo su

capacidad de generar fallo de bomba y probable aumento de infarto de miocardio, y una tendencia al aumento de mortalidad cardiovascular, trabajos que motivaron a la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos, en 2008, a exigir seguridad cardiovascular a todos los fármacos antidiabéticos futuros. Ello generó una serie de estudios que marcaron grandes avances con respecto al entendimiento de la seguridad cardiovascular de los nuevos fármacos antidiabéticos. En los próximos apartados se mencionan los principales aspectos de eficacia y seguridad cardiovascular de los grupos farmacológicos utilizados, pero excede el propósito de este texto la descripción pormenorizada de la farmacología clínica y la farmacovigilancia de cada uno.

### Sulfonilureas

El mecanismo de acción de estos fármacos se centra en la estimulación de la secreción de insulina mediante la unión de receptores específicos de la célula  $\beta$ , que deriva en el cierre de canales de  $K^+$  dependientes de ATP con la consiguiente apertura de los canales de  $Ca^{2+}$  dependientes de voltaje y la exocitosis de los gránulos de insulina. Los canales de ATP están compuestos de dos subunidades, la Kir 6.2 y el SUR, que es el sitio de unión a las SU. Los SUR1 se encuentran predominantemente en las células  $\beta$ , los SUR2A en el músculo cardíaco y los SUR2B en el músculo liso. La apertura de los canales de  $K^+$  dependientes de ATP en el miocardio se considera protectora durante periodos de isquemia. Por lo tanto, las SU no selectivas, con afinidad para estos canales a nivel cardíaco, podrían inhibir este mecanismo protector (9).

Dentro de esta familia de fármacos debemos diferenciar las más antiguas de las modernas SU, sobre todo la gliclazida, que se caracteriza por generar un menor aumento de peso, posee una mayor selectividad por los receptores de la célula  $\beta$  y una menor tasa de hipoglucemias cuando se la compara con el resto de la familia por presentar una unión más reversible al receptor (10-12). Otro efecto beneficioso de la gliclazida es que posee propiedades de *scavenger* (barredores) de radicales libres, lo que podría proteger a la célula  $\beta$  de la apoptosis mediada por radicales libres (12). Algunos estudios evidenciaron que la gliclazida posee propiedades antiateroscleróticas mediadas por la activación de la proteína quinasa activadora de AMP (AMPK), aunque se desconoce el impacto clínico. Por otra parte, al no poseer metabolitos activos, se pueden utilizar con filtrados renales más bajos que el resto de la familia. La glibenclamida, por un lado, es menos selectiva e hipotéticamente puede actuar también a nivel miocárdico, sumado a que poseen una unión al receptor que revierte lentamente con mayor riesgo de desarrollar hipoglucemia (13) La glimepirida, si bien al igual que la glibenclamida es menos selectiva sobre los canales SU, parecería no incrementar eventos vasculares. La seguridad cardiovascular de la glimepirida fue evaluada en el estudio CAROLINA. El ensayo clínico que reclutó 6033 pacientes no observó aumento de eventos cardiovasculares con glimepirida en un seguimiento a 6,3 años en comparación con linagliptina. Un metaanálisis de 13 estudios con SU y 14 agentes antidiabéticos orales sin SU (16.260 pacientes), evidenció reducciones comparables en HbA1C entre las SU, pero el riesgo de hipoglucemia fue inferior con gliclazida en comparación con glipizida (OR 0,22, IC: 0,05 a 0,96), glimepirida (OR 0,40, IC: 0,13 a 1,27) y glibenclamida (OR 0,21, IC: 0,03 a 1,48). Con respecto a la seguridad cardiovascular, la gliclazida parece no asociarse a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Por ejemplo, los resultados de mortalidad cardiovascular evidencian que, usando la glibenclamida como comparador, el riesgo relativo para gliclazida fue de 0,60 (95% IC 0,45-0,84), para glimepirida de 0,79 (0,57-1,11), para glipizida de 1,01 (0,72-1,3) y 1,45 (0,88-2,44) para clorpropamida (14). Por lo tanto, debemos considerar este grupo de fármacos como una familia heterogénea, evitar el uso de glibenclamida en general y de requerir el uso de estos grupos farmacológicos, utilizar SU con un perfil más seguro y con menor riesgo de hipoglucemia como la gliclazida o glimepirida, sobre todo en pacientes con ECV establecida (15).

### Metformina

Ejerce su acción principal a nivel hepático, inhibiendo la neoglucogénesis y la glucogenólisis a través de su acción sobre el complejo 1 de la cadena respiratoria mitocondrial y la consecuente activación de la proteína quinasa activadora de AMP (AMPK), su mecanismo de acción más importante. Disminuye la glucemia, favorece el descenso de la hiperinsulinemia, mejora el perfil lipídico, el peso corporal y el aumento de la fibrinólisis. Recientemente se ha mencionado que la metformina podría aumentar la síntesis del GLP-1, generando así un efecto secretagogo indirecto a nivel pancreático. No produce hipoglucemia. Se elimina por vía renal (90%) y correlaciona en forma estrecha con el filtrado glomerular (16). El estudio *DM Prevention Program* (DPP) demostró inicialmente que la metformina en pacientes con tolerancia alterada a los hidratos de carbono y glucemia alterada en ayunas disminuye la incidencia de DM en un 31% comparado con placebo (17). Recientemente, 14 años después de la aleatorización de este estudio, se midió el contenido de calcio coronario y los resultados evidenciaron que la metformina disminuyó el contenido de calcio coronario de forma significativa en hombres, comparado con la rama asignada a placebo o a cambios en el estilo de vida (18). Con respecto a la seguridad CV de la metformina son numerosos los estudios observacionales que asocian su uso con un impacto favorable en *end points* cardiovasculares. Sin embargo, son pocos los ensayos clínicos que han confirmado estos hallazgos. El más representativo es el estudio UKPDS que mostró en la rama de tratamiento asignada a metformina, durante la investigación e incluso en una extensión luego de 10 años de finalizada, beneficios cardiovasculares asociados con su uso; en él se observó una reducción

significativa del riesgo para cualquier *end point* relacionado con DM del 21% ( $p = 0,01$ ), para IAM del 33% ( $p = 0,005$ ) y para muerte de cualquier causa del 27% ( $p = 0,002$ ). Este beneficio a largo plazo de la metformina fue evidenciado en pacientes con sobrepeso (19). Por su elevada eficacia en descender la HbA1c, por su seguridad en términos de efectos adversos, por su bajo costo y su probable impacto cardiovascular beneficioso, se considera a la metformina como el fármaco de primera elección al momento del diagnóstico de la DM tipo 2. También puede ser indicada a pacientes con glucemia alterada en ayunas o tolerancia alterada a los hidratos de carbono, ya que en este grupo ha demostrado retrasar o prevenir el diagnóstico de DM (en especial en pacientes menores de 60 años, índice de masa corporal [IMC] mayor de 35, o en mujeres con antecedentes de DM gestacional). Otro grupo para considerar son las mujeres con síndrome del ovario poliquístico, ya que logra mejorar la resistencia a la insulina propia de esta entidad. No está recomendada su indicación para el tratamiento de la insulinorresistencia sin disglucemia, ni para el tratamiento del sobrepeso u obesidad (20).

### Tiazolindinedionas

La rosiglitazona y la pioglitazona interactúan con receptores nucleares PPAR gamma (*peroxisome proliferator-activated receptor*), estimulando la transcripción de proteínas que regulan el metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos, por ejemplo de los GLUT 4 (en músculo y en tejido adiposo), de los ácidos grasos, de moléculas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$  y la IL-6, etc. (21,22). Sin embargo, los efectos pleotrópicos no pueden ser considerados un efecto de clase, ya que la rosiglitazona fue asociada, en algunos metaanálisis, con un incremento del riesgo CV (23), pese a que varios estudios posteriores no verificaron esta hipótesis (24). De todas maneras, la EMA (European Medicines Agency) ha determinado suspender su comercialización (25), la FDA ha notificado una alerta sobre su indicación y la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) sugiere su venta bajo receta archivada y la instrumentación de un plan de farmacovigilancia para este fármaco (26), aunque la evidencia posteriormente publicada no confirmó esa sospecha. Un metaanálisis publicado en 2017 analizó 9 estudios aleatorizados y controlados para evaluar la relación entre pioglitazona y enfermedad CV. Los resultados evidenciaron que el agregado de pioglitazona a la terapia estándar reduce el punto final combinado de eventos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés) en un 17% en pacientes con DM tipo 2. Sin embargo, diversos eventos adversos relacionados con el uso de estos fármacos –como mayor riesgo de internación por insuficiencia cardíaca y edema asociado a retención hidrosalina, fracturas y aumento de peso– limitan en muchas ocasiones su uso (18,27).

### Inhibidores DPP-4

Son fármacos de administración oral que, al inhibir a la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), evitan la degradación de GLP-1. Su eficacia en términos de reducción de HbA1c oscila entre 0,4 y 0,8%. Su efecto sobre el peso suele ser neutro y, por lo general, son fármacos bien tolerados. En lo que respecta a los resultados cardiovasculares de estos estudios podemos mencionar el estudio SAVOR (28) con saxagliptina que enroló pacientes tanto en prevención primaria como secundaria que resultó no inferior a placebo para el objetivo combinado de MACE; sin embargo, se observó un aumento de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Por su parte, el estudio EXAMINE (29) con alogliptina incluyó pacientes más agudos puesto que tenían antecedentes de internación por síndrome coronario agudo dentro de los 15 a 90 días previos. En esta población también se evidenció la no inferioridad con respecto a tratamiento estándar para MACE y un aumento no significativo de las hospitalizaciones por IC. El estudio TECOS (30), que puso a prueba la sitagliptina en 14.671 pacientes en prevención secundaria, también resultó no inferior con relación a su grupo control en su objetivo combinado de muerte CV, IAM, ACV e internaciones por angina inestable, pero resultó neutro en internaciones por IC. En el estudio CARMELINA (31), que evaluó la eficacia y seguridad de la linagliptina en una población con alto riesgo cardiovascular y con alta prevalencia de insuficiencia renal, se evidenció no inferioridad en términos de eficacia ni aumento de eventos cardiovasculares. Podríamos resumir que son fármacos seguros desde el punto de vista cardiovascular, excepto el mayor riesgo de internación por insuficiencia cardíaca observado exclusivamente con saxagliptina. (Figura 1) y la presencia de efectos adversos extremadamente muy infrecuentes, como enfermedad inflamatoria intestinal, pénfigo y artralgias.

### Agonistas del receptor GLP-1

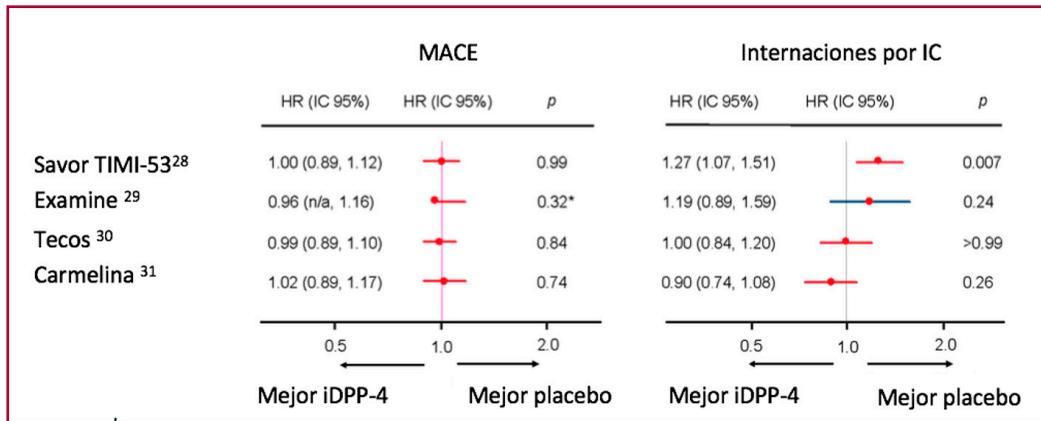


Fig. 1. Eventos CV con inhibidores DPP4

Los agonistas de los receptores de GLP-1 (*glucagon like peptide-1*), a través de un mecanismo dependiente de la glucosa, aumentan la secreción de insulina y reducen la de glucagón. Por el momento se dispone de formulaciones de administración subcutánea y existen importantes diferencias en la estructura farmacológica y tiempo de duración de su efecto entre los distintos fármacos que conforman este grupo, las cuales podrían explicar los diferentes efectos farmacológicos y clínicos entre ellos. Los fármacos de este grupo –además de generar una reducción en la HbA1c– producen entre otros efectos positivos pérdida ponderal (2-4 kg), en parte por acción directa a nivel del sistema nervioso central reduciendo el apetito, reducción de la presión arterial por efectos natriuréticos y modificaciones a nivel lipídico (reducción TG y aumento C-HDL). Estos fármacos fueron extensamente evaluados en estudios de seguridad cardiovascular. El estudio ELIXA (32) aleatorizó pacientes que habían experimentado dentro de los 6 meses previos un evento coronario agudo y, si bien no pudo demostrar superioridad frente a placebo, sí resultó no inferior en el combinado de muerte, ACV, IAM o internaciones por angina inestable. En contraste con estos resultados, un año después se presentó el estudio LEADER (33) con liraglutida, que incluyó pacientes en prevención primaria (19%) y secundaria (81%) y alcanzó superioridad con respecto a placebo en el combinado de muerte CV, IAM no fatal y ACV no fatal (reducción 13% p = 0,001). Particularmente, liraglutida redujo significativamente la muerte CV (22% p = 0,007) y la muerte por cualquier causa (15% p = 0,02), sin efectos sobre las internaciones por IC. En este sentido, el semaglutida en el estudio SUSTAIN-6 (34) con una población en un 83% en prevención secundaria también demostró reducir con significancia estadística el compuesto de MACE en un 26% (p = 0,02), el compuesto de MACE ampliado con revascularización periférica o coronaria, internaciones por angina inestable o IC y el compuesto de muerte de cualquier causa, ACV e IAM. En el análisis de cada componente en forma individual, la molécula redujo la necesidad de revascularización en un 35% (p = 0,003) y la incidencia de ACV no fatal 39% (p = 0,04) sin reducción en internaciones por IC. Por su parte, albiglutida en el estudio HARMONY (35) fue capaz de disminuir significativamente el MACE, el MACE ampliado con revascularización y el IAM, sin influencia en ACV y mortalidad total ni CV. Por último, el estudio REWIND (36), a diferencia de los anteriores, evaluó una población principalmente en prevención primaria (69,5%). En él, dulaglutida fue superior a placebo con una reducción del 12% en MACE (p = 0,026), observándose además una reducción en ACV no fatal 24% (p = 0,017) sin impacto en mortalidad total o CV. De esta manera, se puede apreciar que los arGLP-1 no parecen integrar una clase homogénea a la hora de evaluar los resultados. Por otra parte, entre los arGLP-1 con efecto favorable desde el punto de vista cardiovascular, los resultados observados son independientes del manejo de los factores de riesgo; su impacto clínico es mayor en poblaciones con DM con eventos previos (Figura 2).

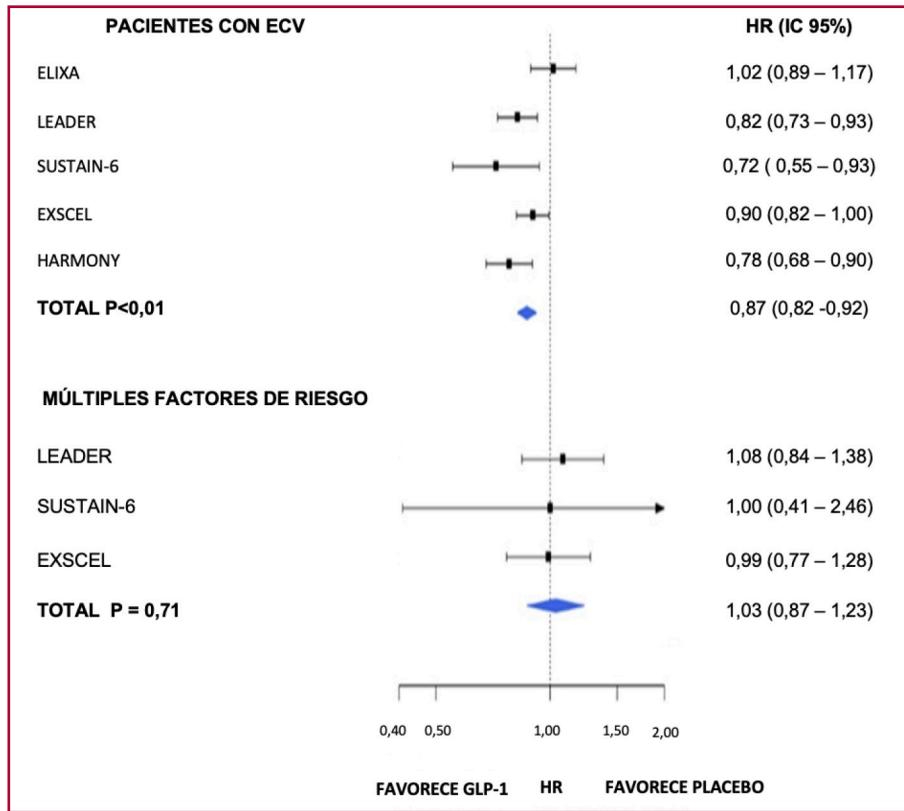


Fig. 2. Eventos CV agonistas de receptores GLP-1

**Inhibidores del cotransportador SGLT-2**

Como su nombre lo indica, inhiben el cotransportador sodio-glucosa tipo 2 ubicado a nivel del túbulo proximal generando glucosuria y natriuresis. Reducen HbA1c entre 0,4-0,8% promedio, generan pérdida ponderal, reducción de la presión arterial sistólica y diastólica, y en los estudios clínicos han demostrado resultados positivos a nivel cardiovascular y renal con un efecto de clase más ostensible y extendido que los agonistas de receptores GLP-1(37). El primer estudio de seguridad CV sobre este grupo en ser publicado en el año 2015 fue el estudio EMPA-REG (38) que, en una población con patología cardiovascular establecida, demostró que el uso de empagliflozina se asoció a una reducción significativa de MACE 14% (p = 0,04), de muerte CV 38% (p < 0,001), de muerte de cualquier causa 32% (p < 0,001) y de las internaciones por IC 35% (p = 0,002). Posteriormente, el estudio CANVAS (39) con canagliflozina demostró, en una población menos enferma con un 40% aproximadamente en prevención primaria, reducción significativa de MACE 14% (p = 0,02) y de las hospitalizaciones por IC 33% (p = 0,2) al tiempo que demostró beneficios en materia de protección renal (menor progresión o regresión de microalbuminuria, menor caída del filtrado glomerular, necesidad de terapia de sustitución renal y muerte de causa renal). Al igual que lo observado con los agonistas de receptores GLP-1, extendiendo la evidencia a prevención primaria, el estudio DECLARE (40) incluyó 17.160 pacientes, de los cuales el 60% no presentaba patología cardiovascular establecida. En ese estudio no hubo reducción de MACE. Dapagliflozina fue superior en términos del combinado de mortalidad cardiovascular/hospitalizaciones por IC con una reducción del 17% (p = 0,005) y se ratificó la reducción de internaciones por insuficiencia cardíaca en un 27%, así como los efectos nefroprotectores de la molécula. Estos beneficios se observaron tanto en la población con factores de riesgo como en pacientes con enfermedad CV establecida, y en los tres estudios mencionados fue independiente del antecedente de insuficiencia cardíaca previo a la inclusión en el estudio (Figura 3). Entre los efectos adversos informados, este grupo farmacológico se asoció con un aumento significativo de infecciones genitales (no así urinarias) y se ha referido riesgo de hipotensión ortostática en algunos grupos específicos (adultos mayores, uso concomitante de diuréticos y disautonomía). En el estudio CANVAS se informó un aumento en la incidencia de amputaciones a nivel de miembros inferiores, que no fue evidenciado en los otros estudios mencionados ni en el estudio CREDENCE (41), que evaluó la utilización de canagliflozina en una población con deterioro de la función renal.

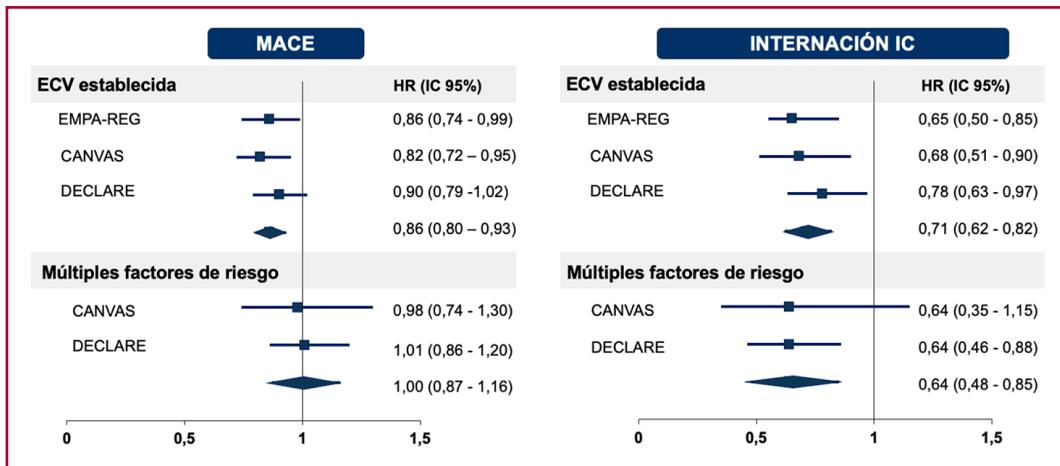


Fig. 3. Eventos CV inhibidores SGLT-2

### Insulinoterapia

El empleo correcto de la insulina depende de una serie de cuidados que deben ser tenidos en cuenta por el médico tratante y el paciente, sobre todo en la prevención y el tratamiento de las hipoglucemias. Es de gran importancia recordar que la insulina debe guardarse refrigerada. Luego de abierto el frasco o de comenzado el cartucho, no debe ser utilizada más de 28 días, ya que existen diferencias sustanciales de su actividad si se la utiliza por más tiempo. La insulina de uso diario puede estar a temperatura ambiente (hace menos dolorosa la aplicación), pero debe ser protegida de la luz (42). La insulina es una proteína de bajo peso molecular. En la gran mayoría de los países se la envasa en concentraciones de 100 UI/mL, aunque para situaciones especiales de insulinorresistencia puede obtenerse en concentraciones de 200, 300 o 500 UI/mL. Las insulinas pueden ser clasificadas por su origen y por su tiempo de acción. Las insulinas humanas son producidas por tecnología de ADN recombinante (43).



Duración de la acción	Tiempo de inicio de acción	Tiempo hasta el pico de acción
<b>Insulinas de acción rápida</b>		
Insulina Humana Regular 5-8 h	30-60 min	2-4 h
Aspártica1 3-5 h	2-18 min	0-90 min
Glulisina 3-5 h	12-30 min	30-90 min
Lispro 3-5 h	15-30 min	30-90 min
<b>Insulinas de acción intermedia</b>		
NPH 12-16 h	1-2 h	4-12 h
Lispro protamina 12-16 h	30-60 min	4-12 h
<b>Insulinas de acción prolongada y ultraprolongada</b>		
Detemir Hasta 24 h	1-2 h	6- 8 h
Glargina U100 20-26 h	1-2 h	ninguna
Glargina U300* Hasta 36 h	1-2 h	ninguna
Degludec* >42 h	30-90 min	ninguna
<b>Bifásicas o Premezclas</b>		
70% NPH, 30% regular 10-16 h	30-60 min	2-4 h
70% aspártica protamina 30% aspártica 10-16 h	15-30 min	1-12 h
75% lispro protamina 25% lispro 10-16 h	10-15 min	1-12h
50% lispro protamina 50% lispro 10-16 h	10-15 min	1-4 h

\* ultraprolongada

**Insulina y seguridad cardiovascular:** los resultados del estudio ORIGIN realizado con insulina glargina U100 utilizada para conseguir niveles normales de glucosa plasmática en ayunas durante más de 6 años tuvo un efecto neutro sobre los eventos cardiovasculares y cánceres. Se observó aumento de hipoglucemia y leve aumento de peso (44). El estudio DEVOTE demostró menor incidencia y tasa de hipoglucemia severa y severa nocturna con insulina degludec vs. insulina glargina U100 (45). Estos hallazgos son consistentes con los resultados de los estudios SWITCH.

**Hipoglucemias:** el tratamiento con insulina incrementa el riesgo de hipoglucemias, razón por la que, en paciente con ECV o elevado riesgo cardiovascular, se deben evitar dado que pueden desencadenar varias respuestas que involucran múltiples vías de estrés y activación del sistema nervioso simpático que conduce a efectos hemodinámicos, proinflamatorios, y efectos proaterotrombóticos, además de aumentar el potencial de arritmias cardíacas(46). También estimula un aumento de la aldosterona plasmática a través de la activación del sistema renina-angiotensina, que por la activación del receptor mineralocorticoide puede exacerbar la disfunción endotelial.

### c. Algoritmos de manejo de la hiperglucemia de acuerdo con el riesgo cardiovascular

**NOTA:** Queda a consideración del médico tratante verificar las regulaciones, incluido el acceso a los medicamentos aplicables para cada tipo de cobertura de salud.

#### *Manejo de la hiperglucemia del paciente con DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica*

Se entiende por enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la presencia de cardiopatía isquémica en todas sus formas de presentación (síndromes coronarios agudos, angina crónica estable y antecedente de revascularización coronaria), el accidente cerebrovascular isquémico, la presencia de arteriopatía periférica (carotídea, aórtica, de miembros inferiores), ya sea revascularizada o no.

Se definió como primer escalón de tratamiento independientemente de los niveles de HbA1c la implementación de modificaciones del estilo de vida, sobre el cual se implementará el tratamiento farmacológico. Este depende de los niveles de HbA1c de inicio quedando conformados tres grupos de pacientes: 1) HbA1c inicio <7%, 2) HbA1c inicio >7% y 3) HbA1c inicio >9%.

#### *HbA1c inicio <7%*

- En este grupo se sugiere iniciar monoterapia con metformina (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia C**) y considerar adicionar tempranamente fármacos con beneficio cardiovascular demostrado: iSGLT2 o arGLP-1 (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia C**).
  - En caso de no poder recibir metformina se sugiere utilizar monoterapia con fármacos con beneficio CV demostrado (iSGLT2 o arGLP-1) (**Grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B**).
  - De no poderse utilizar fármacos con beneficio CV demostrado, se sugiere la utilización de iDPP4, tiazolidinedionas (considerando el riesgo de insuficiencia cardíaca), sulfonilureas (no utilizar glibenclamida) (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia C**).
  - En pacientes seleccionados se podrá incorporar tempranamente la asociación con iSGLT-2 o ar GLP-1 (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia C**).
- De no alcanzarse objetivos de A1C en 3 meses continuar con esquema propuesto en el próximo grupo.

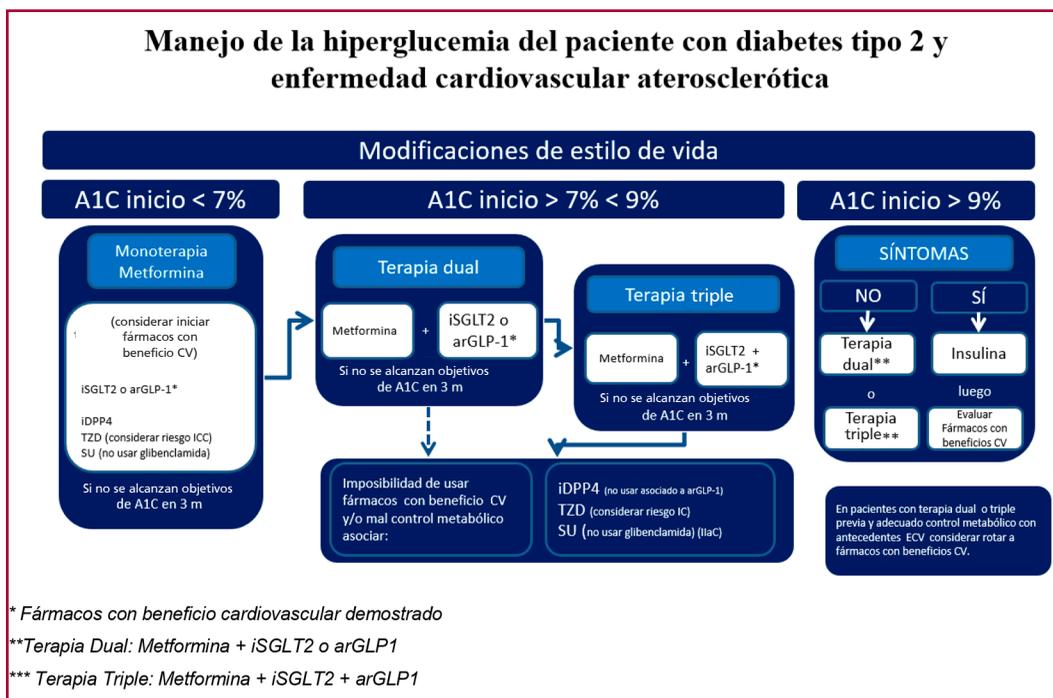
#### *HbA1c inicio >7% y <9%*

- En este grupo de pacientes se sugiere comenzar el tratamiento con terapia dual de inicio, la cual consiste en asociar metformina con iSGLT2 o arGLP-1 con beneficio cardiovascular demostrado (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia A**).
- Si con la terapia dual inicial no se alcanzan los objetivos de HbA1c en 3 meses, se recomienda terapia triple, para lo cual la combinación sugerida es metformina + iSGLT2 + arGLP-1 con beneficio cardiovascular demostrado (**Grado de recomendación IIa, nivel de evidencia C**).
- Ante la imposibilidad de utilizar fármacos con beneficio CV y/o mal control metabólico, asociar a metformina iDPP4 (no utilizar combinado con arGLP-1), tiazolidinedionas (considerando riesgo de IC) y sulfonilureas (no usar glibenclamida) (**Grado de recomendación IIa, nivel de evidencia C**).

#### *HbA1c inicio >9%*

- En este grupo de pacientes el tratamiento depende de la presencia o no de síntomas. En caso de encontrarse el paciente sintomático se recomienda inicio de tratamiento con insulina y evaluar posteriormente el agregado de fármacos con beneficio cardiovascular demostrado (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia B**).
- En ausencia de síntomas comenzar con terapia dual o triple terapia incluyendo fármacos con beneficio cardiovascular demostrado (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia A**).

Por último, se sugiere considerar en pacientes con terapia dual o triple (que no incluyan dentro de ella fármacos con beneficio cardiovascular demostrado) y adecuado control metabólico con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, rotar a fármacos con beneficio cardiovascular demostrado: iSGLT2 o arGLP-1.



### Manejo de la hiperglucemia del paciente con DM tipo 2 con insuficiencia cardíaca con fey <40%

- En pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección (FEY) <40% (determinada por ecocardiografía) que se encuentren en clase funcional II-IV (NYHA), se indica comenzar tratamiento con cambios en el estilo de vida asociados a un iSGLT-2 (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia B**).
- En este grupo de pacientes se definieron 3 grupos a partir de los niveles de A1C iniciales: 1) A1C inicio <7,5%, 2) A1C inicio 7,5% y 9% y 3) A1C inicio >9%.

#### HbA1c inicio <7,5%

- En caso de no tolerar iSGLT-2 o encontrarse estos contraindicados, se sugiere monoterapia con metformina (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia C**).
- De no poder utilizar metformina se propone continuar monoterapia con arGLP-1 con beneficio CV demostrado, iDPP4 (excepto saxagliptina) y sulfonilureas (excepto glibenclamida).
- En caso de no alcanzar los objetivos de A1C en 3 meses, se sugiere terapia dual (véase inicio A1C >7,5 y <9%) (**Grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B**).
- Se contraindica el uso de glitazonas (**Grado de recomendación III, nivel de evidencia A**).

#### HbA1c inicio >7,5% y <9%

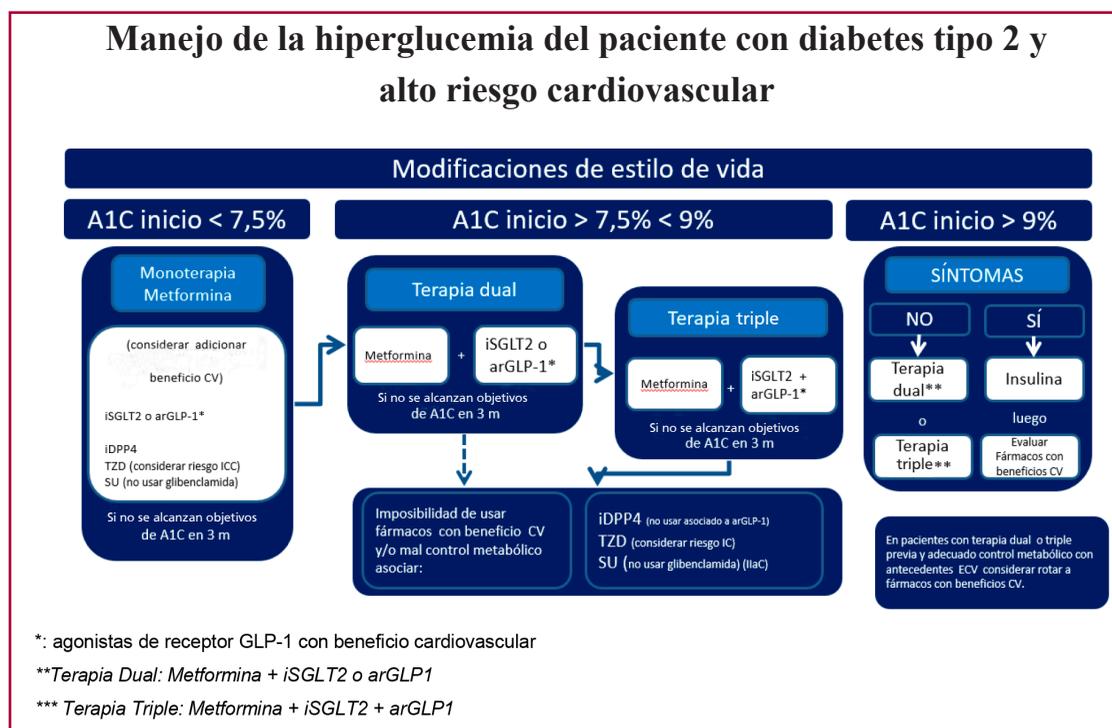
- Se indica iniciar tratamiento con terapia dual con iSGLT-2 asociados a metformina o arGLP-1 con beneficio cardiovascular demostrado (**Grado de recomendación I, Nivel de evidencia A**).
- Si no se logra el objetivo de HbA1C en 3 meses, se sugiere terapia triple con iSGLT-2 asociado a metformina + arGLP-1 con beneficio cardiovascular demostrado (**Grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B**).
- Ante la imposibilidad de utilizar fármacos con beneficio CV y/o mal control metabólico, asociar iDPP4 (no combinar con arGLP-1 y no utilizar saxagliptina) o sulfonilureas (no utilizar glibenclamida) (**Grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B**).
- Se contraindica el uso de glitazonas (**Clase de recomendación III, nivel de evidencia A**).

#### HbA1c inicio >9%

- En este grupo de pacientes el tratamiento depende de la presencia o no de síntomas.
- En caso de encontrarse el paciente sintomático se recomienda inicio de tratamiento con insulina y evaluar posteriormente el agregado de iSGLT2 (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia B**).
- En ausencia de síntomas comenzar con terapia dual o triple terapia incluyendo iSGLT-2 (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia A**).
- Se contraindica el uso de glitazonas (**Grado de recomendación III, nivel de evidencia A**).



Por último, se sugiere considerar en pacientes con terapia dual o triple (que no incluyan dentro de ella fármacos con beneficio cardiovascular demostrado) y adecuado control metabólico con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, rotar a fármacos con beneficio cardiovascular demostrado: iSGLT2 o arGLP1



### d. Cirugía metabólica en el paciente con Diabetes Mellitus

A pesar del advenimiento de nuevas líneas de tratamiento farmacológico más eficientes, la evidencia del mundo real nos muestra que el control metabólico del paciente con DM dista de ser óptimo. Se entiende por cirugía metabólica toda intervención quirúrgica realizada en el tubo digestivo con el objeto de conseguir mejoría o remisión de la Diabetes Mellitus y reducción del riesgo cardiometabólico. Tradicionalmente se enfoca en relación con el índice de masa corporal (BMI por sus siglas en inglés) entre 30 y 35 kg/m<sup>2</sup>, dado que para cifras mayores la indicación y el beneficio se expresan en relación con la cirugía bariátrica propiamente dicha. Dentro del subgrupo de pacientes que clasifican para ingresar en el programa quirúrgico de la DM, múltiples trabajos han mostrado beneficio en materia de control, si bien varios de ellos incluyen pacientes con DM con IMC mayor de 35 kg/m<sup>2</sup>. De ellos se desprende que la tasa de remisión de la enfermedad observada oscila entre el 39 y el 90%, permaneciendo en todos los casos por encima del grupo control destinado a tratamiento médico optimizado (47). En el seguimiento a largo plazo, la tasa de remisión disminuye; sin embargo, el grupo cirugía mantiene la significancia estadística respecto del grupo tratamiento médico para el mejor control metabólico. En el grupo de pacientes sometidos a cirugía bariátrica se observan cambios significativos en peso corporal, disminución de BMI, perímetro de cintura, descenso de triglicéridos, aumento de HDL, con información controvertida en materia de control de presión arterial y control de LDL (48-50). De las múltiples técnicas quirúrgicas aprobadas en materia de cirugía bariátrica, cuando se circunscribe a pacientes con los criterios de índice de masa corporal descriptos, y metabólicamente comprometidos, la evidencia señala que el *bypass* gástrico en Y de Roux (BPGYR) sería la técnica elegida, lográndose mejores resultados con respecto a la gastroplastia vertical o manga gástrica (GV). En efecto, el BPGYR es significativamente más exitoso en remisión de DM, pérdida de peso, control del perímetro de cintura, alcanzar HbA1c menor del 7% y control de LDL (51). Otro aspecto promisorio de la cirugía metabólica es su capacidad de reducción del riesgo cardiovascular. Cuando se analiza una cohorte de pacientes con DM sometidos a cirugía metabólica, es posible advertir la caída estadísticamente significativa del riesgo cardiovascular calculado por *UKPDS engine* entre la situación prequirúrgica y al año del posoperatorio e independientemente del BMI de base (52). Sin embargo, aún se aguardan los estudios prospectivos con seguimientos a 10 años que logren refrendar estas estimaciones calculadas. Para ser elegibles para el tratamiento quirúrgico, los pacientes deben cumplir los siguientes criterios básicos: tener diagnóstico de DM tipo 2 desde hace al menos 2 años, ser menores de 65 años,

mantener su hemoglobina glicosilada por encima de 8% por un año a pesar de tratamiento adecuado, IMC entre 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>, tener perímetro de cintura abdominal mayor de 102/88 cm (hombres/mujeres, respectivamente), con péptido C en ayunas mayor de 1 ng/dL, que demuestre compromiso y adherencia al tratamiento, que tenga posibilidad de seguimiento adecuado y que la indicación parta del especialista en enfermedades endocrinometabólicas con acuerdo del equipo quirúrgico tratante (53). A su vez, entre los pacientes que cumplan con los criterios básicos se debe analizar la presencia de criterios mayores o menores para poder hacer la indicación formal de cirugía metabólica. La indicación de cirugía está recomendada para aquellos que reúnan al menos dos criterios mayores o uno mayor asociado con al menos dos menores (Cuadro 1).

**Cuadro 1.** Criterios mayores y menores para indicación de cirugía bariátrica

Criterios mayores
Hipertensión arterial sostenida (TAS/TAD >139/89 mm Hg) *
Dislipemia (CT/LDL/TGL/CnoHDL >200/ > 100/ >150/>100 mg/dL) *
Antecedentes de enfermedad microvascular o macrovascular
SAHOS moderada a severa
Criterios menores
Insulinemia de ayuno >20 µU/mL #
Espesor íntima-media ≥1 mm
Antecedentes heredofamiliares de enfermedad cardiovascular presente
Esteatosis hepática no alcohólica

\*Con tratamiento o sin él; #En pacientes no tratados con insulina.

Resulta importante destacar que la cirugía metabólica es una herramienta más en el tratamiento de pacientes con DM. Considerando que la DM y la obesidad son enfermedades crónicas, se aconseja continuar en el posoperatorio con medicación tanto oral como inyectable para evitar recidivas y reganancia de peso.

**Recomendaciones**

- Se recomienda en pacientes con IMC igual a 40 kg/m<sup>2</sup> (IMC >37,5 en asiáticos) o mayor, independientemente del nivel de control de glucemia o complejidad del tratamiento, y en pacientes con IMC entre 35-39,9 (IMC 32,5-37,4 kg/m<sup>2</sup> en asiáticos) con hiperglucemia inadecuadamente controlada a pesar de los cambios del estilo de vida y el tratamiento médico óptimo, asociado a 2 criterios mayores o 1 mayor y dos menores (**Grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B**).
- Considerada en pacientes con IMC 30-34,9 kg/m<sup>2</sup> (27,5-32,4 en asiáticos) con hiperglucemia inadecuadamente controlada a pesar del tratamiento médico óptimo, ya sea por vía oral o inyectable, incluyendo insulina (**Grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B**).

**BIBLIOGRAFÍA**

1. UK Prospective DM Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 DM (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853
2. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 DM. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-2572
3. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 DM: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; 376:419-430
4. Duckworth W, Abiraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 DM. *N Engl J Med* 2009;360:129-139
5. Einarson TR, Annabel A, Ludwig C, Panton U. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 DM: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:83-102
6. Brady P, Terzic A. The sulfonylurea controversy: more questions from the heart. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:950-6.
7. Duncker D, Van Zon NS, Altman JD, Pavek TJ, Bache RJ. Role of K+ATP channels in coronary vasodilation during exercise. *Circulation* 1993;88:1245-53.
8. Garrat KN, Brady PA, Hassinger NL, Grill DE, Terzic A, Holmes DR Jr. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with Diabetes Mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:119-24
9. Colagiuri S et al. The place of gliclazide MR in the evolving type 2 DM landscape: A comparison with other sulfonylureas and newer oral antihyperglycemic agents. *DM Res Clin Pract.* 2018;143:1-14.

10. Andersen S, Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82 : 1291-1302.
11. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ, Hoekstra JB, Scholten RJ, Holleman F. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 Diabetes Mellitus treated with sulphonylureas: a systematic review and meta-analysis. *DM Metab Res Rev* 2014; 30: 11–22.
12. Landman GW, de Bock GH, van Hateren KJ, van Dijk PR, Groenier KH, Gans RO, et al. Safety and efficacy of gliclazide as treatment for type 2 DM: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One*. 2014 Feb 12;9(2):e82880.
13. Colagiuri S, Matthews D, Leiter LA, Chan SP, Sesti G, Marre M et al. The place of gliclazide MR in the evolving type 2 DM landscape: A comparison with other sulphonylureas and newer oral antihyperglycemic agents. *DM Res Clin Pract*. 2018;143:1-14.
14. Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR et al. Mortality risk among sulphonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet DM Endocrinol* 2015;3:43.
15. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S90-S102.
16. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetología*. 2017 Sep;60(9):1577-1585.
17. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346:393-403.
18. Goldberg RB, Aroda VR, Bluemke DA, Barrett-Connor E, Budoff M, Crandall JP et al. Effect of long-term metformin and lifestyle in the DM Prevention Program and its outcome study on coronary artery calcium. *Circulation*. 2017;136(1):52-64.
19. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-1589.
20. Aroda VR, Knowler WC, Crandall JP, Perreault L, Edelstein SL, Jeffries SL et al. Metformin for DM prevention: insights gained from the DM Prevention Program/DM Prevention Program Outcomes Study. *Diabetologia*. 2017;60(9):1601-1611.
21. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011;473:317-25
22. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Wolski K, Bayturan O, Lavoie A, Uno K et al. Lowering the triglyceride/ high-density lipoprotein cholesterol ratio is associated with the beneficial impact of pioglitazone on progression of coronary atherosclerosis in diabetic patients: insights from the PERISCOPE (pioglitazone effect on regression of intravascular sonographic coronary obstruction prospective evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:153-9.
23. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457–71.
24. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes--an interim analysis. *N Engl J Med* 2007; 357:28-38
25. European Medicine Agency [Internet]. Unión Europea; 2019 [acceso 27 de Julio de 2019]. Avandia. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avandia>.
26. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología médica [Internet]. Argentina: farmacovigilancia; 2019 [acceso 27 de Julio de 2019]. Informe de farmacovigilancia. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/informe\\_primer\\_semestre\\_2011.pdf](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/informe_primer_semestre_2011.pdf).
27. Liao HW, Saver JL, Wu YL, Chen TH, Lee M, Ovbiagele B. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(1):e013927.
28. Sirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et Al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317
29. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergntal RM, Bakris GL, et Al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 DM. *N Engl J Med* 2013;369:1327
30. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et Al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 DM. *N Engl J Med* 2015;373:232
31. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 DM and High Cardiovascular and Renal Risk. The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(1):69-79.
32. Pfeffer MA, Claggett B, Díaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 DM and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J MED* 2015;373:2247-2257.
33. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 DM. *N Engl J Med* 2016;375:311
34. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 DM. *N Engl J Med* 2016;375:1834.
35. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 DM and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519.
36. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 DM (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:121-130.
37. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 DM: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. *Lancet*. 2019;393:31-39
38. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et Al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 DM. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128
39. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 DM. *N Eng J Med*. 2017;377:644.
40. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 DM. *N Engl J Med* 2019; 380:347-357
41. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 DM and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019 13;380(24):2295-230
42. Fuente G, Sinay I, Costa Gil JE, Puchulu F, Dieuzeide G, Rodriguez M, Faingold MC, Litwak L. Insulinización en la Diabetes Mellitus Tipo 2. Alternativas de intensificación. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2016; 76: 173-179.

43. Haahr H, Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2014;53(9):787-800
44. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP et al. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:319-328.
45. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(8):723-732
46. Lee WJ, Aung L. Metabolic Surgery for Type 2 Diabetes Mellitus: Experience from Asia. *Diabetes Metab J*. 2016;40(6):433-443
47. International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in DM: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet DM Endocrinol* 2019; 7: 385-96
48. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med* 2017;376:641-51.
49. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Thomas AJ, Connett JE, Bantle JP et al. Lifestyle Intervention and Medical Management With vs Without Roux-en-Y Gastric Bypass and Control of Hemoglobin A1c, LDL Cholesterol, and Systolic Blood Pressure at 5 Years in the Diabetes Surgery Study. *JAMA*.2018;319(3):266-278
50. Hsu CC, Almulaifi A, Chen JC, Ser KH, Chen SC, Hsu KCJ et al. Effect of Bariatric Surgery vs Medical Treatment on Type 2 Diabetes in Patients With Body Mass Index Lower Than 35: Five-Year Outcomes. *JAMA Surg* 2015 Dec;150(12):1117-24.
51. Lee WJ, Keong C, Kong-Han S, Yi-Chih L, Shu-Chun C, Jung-Chien C et al. Gastric bypass vs sleeve gastrectomy for type 2 Diabetes Mellitus: a randomized controlled trial. *Arch Surg* 2011;146(2):143-148.
52. Wei JH, Chou RH, Huang PH, Lee WJ, Chen SC, Lin SJ. Metabolic surgery ameliorates cardiovascular risk in obese diabetic patients: Influence of different surgical procedures. *Surg Obes Relat Dis* 2018;14(12):1832-1840.
53. Aguirre Ackermann M, Alva O , Álvarez MG, Andreoni M , Babor E, Bottino V et Al. Consenso Argentino de Cirugía Metabólica. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* 2015;49(3):95-110.

## CONTROL DE FACTORES DE RIESGO

### a. Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es una comorbilidad frecuente en pacientes con DM, con una prevalencia que depende de varios factores entre los que se destacan: tipo de DM, edad, presencia de obesidad y etnia(1). La prevalencia de HTA en pacientes con DM tipo 1 se aproxima al 30% y, en pacientes con DM tipo 2, al 60%. En pacientes con DM tipo 1, la presencia de HTA potencia la instalación y el empeoramiento de la nefropatía, mientras que, en pacientes con DM tipo 2, usualmente coexiste con otros factores de riesgo cardiometabólicos. Si bien no se dispone de recomendaciones absolutas en cuanto al uso de monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) en los pacientes con DM, existe un consenso entre expertos en cuanto a su utilidad, particularmente para caracterizar el patrón nocturno de PA(2). El patrón “non dipper” es común en los pacientes con DM y es un fuerte predictor de eventos CV. Refleja alteraciones en la función autonómica, además de estar asociado al SAHOS, sobre todo en presencia de obesidad. Otro dato importante que aporta el MAPA consiste en la HTA sistólica durante el sueño, la cual puede predecir futuro desarrollo de microalbuminuria. Por otro lado, el patrón de HTA oculta puede llegar a estar presente en el 50% de los pacientes con DM tipo 2. El tratamiento intensivo de la HTA en pacientes con DM reduce el riesgo de complicaciones macrovasculares y microvasculares. Se ha demostrado que reducir la PAS a valores <140 mm Hg disminuye el riesgo CV. Por otro lado, la reducción a niveles de PAS <130 mm Hg reduce el riesgo de ACV y la progresión de retinopatía y albuminuria en grupos determinados (jóvenes con elevado riesgo de complicaciones con retinopatía, albuminuria y DM tipo 1), siempre que estos niveles de PA sean tolerados por el paciente (3). Los resultados de los estudios ACCORD y HOT avalan la recomendación de objetivo de PA <140/90 mm Hg en pacientes con DM (4,5). Los inhibidores del sistema renina-angiotensina son de particular valor, especialmente en pacientes con HTA y DM con alto riesgo CV, presencia de macroalbuminuria y microalbuminuria y deben ser utilizados como fármacos de primera línea(6,7). El tratamiento combinado de IECA con ARA II se asoció con un incremento de eventos adversos (hiperpotasemia, síncope y disfunción renal) (8), por lo cual no está recomendada su utilización en forma conjunta. Existe evidencia que demuestra que la combinación de IECA con antagonistas cálcicos es superior a la de IECA con tiazidas. El objetivo principal del tratamiento es alcanzar la PA recomendada, para lo cual se indican como fármacos de primera línea los IECA o ARA II. Seguramente se requiera la combinación de otros fármacos a fin de alcanzar el objetivo terapéutico, para lo cual se aconseja la combinación con calcioantagonistas, diuréticos tiazídicos o similares (indapamida); eventualmente, si fuera necesario o si existiera otra comorbilidad como arritmias, enfermedad coronaria o IC, se podría agregar un betabloqueante con perfil metabólico seguro.

### Recomendaciones

- El control de la HTA en pacientes con DM disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia A**).
- Los pacientes con PA >120/80 deberían ser tratados con cambios en el estilo de vida (**Grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B**).

- En pacientes con PA >140/90 mmHg se deberá adicionar, a los cambios en el estilo de vida, terapia farmacológica (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia A**).
- El objetivo de PA con el tratamiento es <140/90 mmHg (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia C**).
- La PAS <130/80 mmHg puede ser apropiada en ciertos pacientes con DM (jóvenes con albuminuria, + 1 factor de riesgo cardiovascular), si es bien tolerada por el paciente (**Grado de recomendación I, nivel de Evidencia C**).
- La terapia no farmacológica consiste en descenso del peso corporal si el paciente tiene sobrepeso/obesidad, dieta DASH y actividad física (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia B**).
- La terapia farmacológica debe incluir IECA o ARA II pero no ambos fármacos combinados (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia B**).
- Generalmente se requieren 2 o más fármacos para el control de la HTA en el paciente con DM, como IECA o ARA II, antagonistas cálcicos o tiazidas en dosis máximas. Deberán monitorearse la función renal y los niveles de potasio (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia B**).
- En DM pregestacional con HTA crónica, el objetivo de tratamiento es 129-110/79-65 mm Hg (**Grado de recomendación IIb, nivel de evidencia C**).

## b. Dislipidemia

Las secciones correspondientes a la fisiopatología de la dislipidemia en DM mellitus y al abordaje del estudio lipídico se encuentran desarrolladas en el documento anexo.

## Tratamiento farmacológico para prevención CV

### Estatinas

La presencia de DM tipo 2 duplica la mortalidad CV en comparación con los sujetos sin DM (9). Algunos estudios, aunque no todos, mostraron que el pronóstico CV de los pacientes con DM sin infarto agudo de miocardio era similar al de los sujetos sin DM, pero con antecedentes de infarto agudo de miocardio (10-12). La importancia de "categorizar" a los sujetos con DM con un riesgo más elevado se traduce en impulsar medidas preventivas más energéticas. En ese contexto, las estatinas constituyen herramientas terapéuticas de primera línea. Dependiendo del tipo y dosis utilizada, la reducción del C-LDL en los pacientes diabéticos oscila entre un 24 y 52% (13,14). La mayoría de los ensayos clínicos que evaluaron el impacto de las estatinas en la incidencia de eventos macrovasculares, tanto en prevención primaria como secundaria, no se realizaron específicamente en sujetos con DM. De hecho, la proporción de pacientes con DM representa entre el 1 y el 35% de la población total según el estudio analizado (15). Una excepción fue el estudio CARDS (16), que aleatorizó a 1410 pacientes con DM y 1428 controles a recibir atorvastatina 10 mg/día vs. placebo. El estudio finalizó tempranamente (3,9 años) debido a una reducción significativa de los eventos CV en los sujetos que recibieron estatinas: reducción de riesgo de eventos coronarios del 36% (IC 95%: 9-55%) y del 48% (IC 95%: 11-69%) el de ACV. Otros dos estudios también evaluaron el impacto de las estatinas exclusivamente en una población de pacientes con DM. El estudio 4D evaluó solo pacientes en hemodiálisis, pero no mostró una reducción significativa de eventos en este subgrupo particular de pacientes con DM (17). Asimismo, el estudio ASPEN, con algunos cuestionamientos metodológicos y seleccionando una subpoblación de bajo riesgo, tampoco demostró una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de los eventos CV a favor de las estatinas (18). Dos subanálisis de grandes ensayos también han analizado el impacto de las estatinas de moderada intensidad en los pacientes con DM. En el estudio HPS, la utilización de simvastatina 40 mg/día en comparación con el placebo se asoció con una reducción (primer evento CV mayor) del 25% (IC 95%: 13-30%) en toda la población con DM (n = 5963) y del 33% (IC 95%: 17-46%) en los pacientes con DM sin enfermedad CV al inicio de estudio (n = 2912) (19). Asimismo, en un subanálisis del estudio ASCOT-LLA que incluyó 2532 pacientes diabéticos sin antecedentes CV, el uso de atorvastatina 10 mg en comparación con el placebo se asoció con una reducción significativa del 23% (IC 95%: 2-39%) en el punto final combinado de eventos vasculares (20). Finalmente, un metaanálisis que incluyó solo pacientes con DM (14 ensayos clínicos aleatorizados, 18.686 pacientes) demostró que la terapia con estatinas redujo 9% la mortalidad de cualquier causa y un 21% los eventos CV mayores por cada 1 mmol/L 939 mg/dL) de reducción del C-LDL (15) Dichos hallazgos se observaron independientemente de las características basales de la población, incluyendo el antecedente de enfermedad CV y el nivel de C-LDL. La evidencia evaluada hasta ahora, en su gran mayoría, analizó tratamiento con estatinas de moderada intensidad. A la fecha, no se cuenta con ensayos clínicos que hayan evaluado tratamiento con estatinas en alta intensidad solo en una población de pacientes con DM. Sin embargo, un análisis *post hoc* del ensayo SATURN reveló que las estatinas en alta intensidad producen regresión de la aterosclerosis (estimado por ultrasonido coronario) en pacientes con DM, de forma similar a los sujetos sin DM, solo cuando se alcanzan valores muy bajos de C-LDL (<70 mg/dL) (22). Asimismo, en el análisis de subgrupos del metaanálisis que comparó estatinas en alta intensidad vs. moderada intensidad, se evidenció el mismo beneficio en la población con DM o sin ella. Esto último tiene relevancia clínica y refuerza la necesidad de intensificar el

tratamiento hipolipemiante, buscando una mayor reducción del C-LDL en los pacientes con DM que presenten un perfil de riesgo más elevado (23).

### **Ezetimibe**

El ezetimibe interactúa con el transportador intestinal de esteroides Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) inhibiendo selectivamente la absorción intestinal del colesterol biliar y dietario. Mediante este mecanismo reduce la carga de colesterol en los QM, induce una mayor expresión de receptores hepáticos de C-LDL y disminuye los niveles plasmáticos de C-LDL 24,25. Un análisis agrupado que incluyó más de 21.000 sujetos demostró una reducción promedio ajustada del C-LDL de 23% a favor del tratamiento combinado con respecto a la monoterapia con estatinas. Sin embargo, la respuesta hipolipemiante del ezetimibe es heterogénea y la variabilidad interindividual marcada (26). Ciertos pacientes son hiperrespondedores y logran reducciones del C-LDL sustancialmente mayores que el descenso promedio habitual (27). Un estudio de cinética de lipoproteínas demostró que los pacientes con DM tipo 2 y enfermedad coronaria tienen aumentada la absorción intestinal de colesterol. Varios estudios genéticos efectuados más recientemente encontraron una mayor expresión del ARNm del NPC1L1 y menor expresión del ARNm de los transportadores ABCG5 y ABCG8 que expulsan colesterol desde el enterocito a la luz intestinal. Se podría concluir que los pacientes con DM tipo 2 tienen sobrerregulada la absorción intestinal de colesterol 28-31. Estos hallazgos fundamentan la mayor reducción de C-LDL, C-no HDL y apolipoproteína B que se observó al asociar estatinas con ezetimibe en pacientes con DM tipo 2 cuando se comparó la respuesta con la de pacientes sin DM (32). El estudio SANDS demostró que la reducción intensiva del C-LDL (<70 mg/dL), en individuos con DM tipo 2, producía una regresión del espesor íntima-media carotídea similar, independientemente del esquema hipolipemiante utilizado (estatinas o estatinas + ezetimibe) (33).

Hasta el momento no se diseñó un estudio clínico específico con el objetivo de evaluar el beneficio adicional del agregado de ezetimibe al tratamiento con estatinas en pacientes con DM tipo 2. Dos ensayos clínicos que incluyeron un apreciable número de pacientes con DM tipo 2 pueden ayudarnos a responder a este interrogante, a pesar de las limitaciones metodológicas que tienen los análisis de subgrupos. El SHARP fue un estudio aleatorizado doble ciego que incluyó 9270 pacientes con IRC (2094 DM tipo 2), que evaluó el beneficio clínico de la reducción intensiva del C-LDL con ezetimibe 10 mg y simvastatina 20 mg comparado con placebo. La reducción proporcional y absoluta del riesgo fue numéricamente mayor en la subpoblación de pacientes con DM tipo 2 (22% vs. 14% y 4,2% vs. 1,5%, respectivamente); sin embargo, no se demostró heterogeneidad entre subgrupos (34). El estudio IMPROVE-IT incluyó 18.144 pacientes (4933 DM tipo 2) hasta los 10 días posteriores de haber sufrido un síndrome coronario agudo, aleatorizados a recibir 40 mg de simvastatina/placebo o 40 mg de simvastatina combinada con 10 mg de ezetimibe con un seguimiento de 7 años. Los pacientes con DM tipo 2 tratados con ezetimibe y simvastatina tuvieron menor riesgo de sufrir un IAM (HR 0,76; IC 95%: 0,66-0,88), un ACV isquémico (HR 0,61; IC 95%: 0,46-0,82), o el punto final combinado de muerte CV, IAM o ACV (HR 0,80; IC 95%: 0,71-0,90) al compararlos con pacientes sin DM (P de interacción: 0,028; 0,031 y 0,016, respectivamente) (35). Por último, en un subanálisis del IMPROVE-IT, se observó que los pacientes con DM tipo 2 y enfermedad polivascular constituye un fenotipo vascular maligno con un riesgo de eventos cercano al 10% año. En este subgrupo, la reducción de riesgo absoluto fue mayor y el número necesario de tratar de solo 11 pacientes (36). El IMPROVE-IT demostró la seguridad del ezetimibe en pacientes con DM tipo 2, sin constatarse incremento en la tasa de eventos adversos musculares, hepáticos, vesiculares ni cáncer con respecto al placebo. Solo se observó un leve aumento en la incidencia de ACV hemorrágico (0,9% vs. 0,4%) (27, 34) En conclusión,, diversos estudios (genéticos, fisiopatológicos, metabólicos y de beneficio clínico) posicionan al ezetimibe como el tratamiento hipolipemiante suplementario de elección en pacientes con DM tipo 2 que no alcanzan la meta de C-LDL con estatinas. En algunos pacientes con DM tipo 2 y enfermedad vascular, dislipidemia combinada, niveles elevados de C-no HDL y/o apolipoproteína B, podría considerarse como terapia combinada desde el inicio del tratamiento.

### **Fibratos**

Los fibratos son fármacos que ejercen su función básica disminuyendo los niveles de TG. La única indicación aceptada para la utilización de fibratos como compuesto no asociado a estatinas es en casos de hipertrigliceridemia severa (mayor de 500 mg/dl), para prevenir pancreatitis aguda (37). Algunos autores proponen un punto de corte mayor, por encima de 885 mg/dl, como indicación de fibratos para prevención de pancreatitis (38). La combinación de fibratos y estatinas se ha evaluado en población de pacientes con DM en el estudio ACCORD, no demostrándose un beneficio en prevención de eventos CV. Sin embargo, el análisis de subgrupo preespecificado demostró beneficio clínico en aquellos pacientes con niveles de TG mayores de 204 mg/dL y de C-HDL menores de 34 mg/dL (39). El estudio FIELD, en un análisis de subgrupo similar, demostró los mismos beneficios, agregando clara mejoría en cuanto a la microangiopatía (retinopatía, neuropatía y nefropatía) (40). Cabe mencionar que la combinación de estatinas y fibratos conlleva un riesgo aumentado de miopatía y elevación de transaminasas, estando contraindicado el gemfibrozil en combinación con estatinas (no así el fenofibrato) (41). Por último, el estudio PROMINENT con pemafibrato se encuentra en curso, evaluando pacientes con DM bajo tratamiento con

estatinas con niveles elevados de TG y bajos de C-HDL. Este ensayo brindará valiosa información con respecto al lugar de los fibratos en el manejo de la dislipidemia en población de pacientes con DM (42). En conclusión, podemos afirmar que el agregado de fibratos a estatinas, en pacientes con DM, hasta la fecha no ha demostrado evidencia de beneficio clínico en cuanto a la prevención de enfermedad CV aterosclerótica, por lo cual no se puede recomendar a tal fin. El agregado de estos fármacos podría considerarse en pacientes diabéticos que combinen hipertrigliceridemia con C-HDL bajo (43).

### **Ácidos grasos poliinsaturados omega-3**

Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 son ácidos grasos esenciales que se incorporan con la dieta. En este grupo se encuentran principalmente los ácidos alfa-linolénico (ALA), eicosapentaenoico y docosaheptaenoico. Sus principales fuentes naturales son los alimentos marinos (pescado, mariscos y microalgas), que contienen EPA y DHA preformado, las formas bioactivas de los AG n-3.

Desde el punto de vista CV, una de las características más importantes de los AG n-3 son sus propiedades antiinflamatorias. EPA y DHA antagonizan los derivados inflamatorios del ácido araquidónico, regulan la expresión génica de procesos inflamatorios, como la adhesión celular y la secreción de interleuquinas, estabilizan la placa de ateroma y causan vasodilatación arterial. A través de la disminución de los niveles de apo C-III, disminuyen los niveles de TG y de partículas aterogénicas, como las LDL pequeñas y densas, y los QM remanentes (44). Algunos estudios observacionales han relacionado el consumo de pescado con menores tasas de enfermedad CV (45,46). Sin embargo, estos resultados no han sido reproducidos en los ensayos clínicos con suplementación de AG n-3. Dos grandes metaanálisis recientes no evidenciaron beneficios cardiovasculares significativos en ningún punto final, ni siquiera en subgrupos de mayor riesgo como pacientes con DM o pacientes con enfermedad CV establecida, con la administración de AG n-3 (47,48).

En el estudio ASCEND se aleatorizó a 15.000 pacientes con DM sin enfermedad CV establecida, en dos grupos: uno recibió AG n-3 (460 mg EPA + 380 mg DHA) y el otro grupo, placebo. En consonancia con la evidencia previa, no se detectaron diferencias significativas en eventos cardiovasculares durante los 7,4 años de seguimiento promedio (49). El estudio REDUCE-IT se diferencia de los demás, ya que evaluó la suplementación de altas dosis de AG n-3 (4 g de EPA) vs. placebo, en 8000 pacientes de alto riesgo CV (pacientes con DM + otros factores de riesgo, o pacientes en prevención secundaria), sumado al tratamiento con estatinas eventualmente asociadas a ezetimibe. En los 4,9 años de seguimiento promedio se evidenció una reducción del 25% en el punto final combinado de muerte CV, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización y angina inestable. Analizando los eventos por separado, hubo reducción significativa de mortalidad CV (20%), IAM (31%) y ACV (28%), e incluso una reducción de mortalidad por todas las causas (13%), pero que marginalmente no alcanzó significancia estadística. En este estudio, un 58% de los pacientes presentaban DM y el beneficio se observó tanto en pacientes con DM (RRR 23% del punto final combinado) como en sin DM (RRR 27%). Como efectos adversos se observó un pequeño pero significativo aumento en la incidencia de fibrilación auricular y de sangrados no fatales (50). El estudio REDUCE-IT es el primer estudio en demostrar reducción de eventos vasculares en pacientes con hipertrigliceridemia bajo tratamiento con estatinas utilizando altas dosis de EPA purificado.

### **Inhibidores de PCSK9**

La proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 es reguladora del metabolismo lipídico. Su mecanismo de acción radica en su interacción con el receptor de LDL. La PCSK9 circulante se une al rLDL en la membrana de los hepatocitos. Esto modifica el destino del rLDL de su vía normal de reciclado a la superficie de la célula y, en su lugar, lo dirige a degradación lisosomal (51). Por lo tanto, a mayores niveles de PCSK9 circulante, mayor degradación del rLDL, lo cual reduce el número de dichos receptores de superficie en el hepatocito aumentando los niveles plasmáticos de C-LDL (52). La utilización de anticuerpos monoclonales totalmente humanizados contra PCSK9, capaces de interferir con la unión de esta proteína y el rLDL, ha demostrado ser un efectivo mecanismo hipolipemiante (53). Los iPCSK9 generan una reducción del C-LDL del 55%, del colesterol total del 36%, del C-no HDL del 52%, de la apolipoproteína B del 46%, de la lipoproteína (a) del 30% y de los TG del 16%. Se informa también un aumento del C-HDL del 7% y de la apolipoproteína A-I del 6% (54,55). Por otro lado, cuando se asociaron con estatinas, los iPCSK9 alcanzaron una disminución de C-LDL del 54-74% comparados con placebo, y 26 a 46% comparados con ezetimibe (56). El estudio FOURIER fue el primer ensayo clínico en demostrar reducción de eventos CV con la aplicación de un iPCSK9 (57). Este estudio incluyó 27.564 pacientes con enfermedad CV aterosclerótica y niveles de C-LDL de más de 70 mg/dL a pesar del uso de estatinas de alta o moderada intensidad. Fueron asignados al azar a recibir evolocumab (140 mg cada 2 semanas o 420 mg mensuales) o placebo. A las 48 semanas, los participantes del estudio con evolocumab habían logrado una media de C-LDL de 30 mg/dL, con 42% de los pacientes alcanzando un C-LDL de menos de 25 mg/dL. Esto se tradujo en una RRR del 15% (IC 95% 8-21%;  $P < 0,001$ ) para el punto final compuesto primario (muerte CV, IAM, ACV, internación por angina inestable o revascularización coronaria) y el 20% (IC 95%: 12-27%;  $P < 0,001$ ) para el punto final combinado secundario (muerte CV, IAM, ACV). La magnitud del beneficio con evolocumab en el

estudio FOURIER basado en el descenso de C-LDL por mg/dL es, en gran medida, consistente con los beneficios cardiovasculares documentados en el análisis combinado de ensayos anteriores con estatinas. Por lo tanto, los resultados del ensayo FOURIER refuerzan y amplían la hipótesis “cuanto más bajo, mejor” al demostrar los beneficios CV de disminuir el C-LDL a niveles inferiores a los de cualquier estudio previo. En el mismo sentido, el estudio ODYSSEY OUTCOMES aleatorizó la utilización de alirocumab 75 mg cada 2 semanas contra placebo, en una población de 18.924 pacientes dentro del año de haber sufrido un evento coronario agudo y con niveles de C-LDL mayores de 70 mg/dL (58). Alirocumab redujo la incidencia del punto final combinado primario (9,5% vs. 11,1%, HR: 0,85; IC 95%: 0,78-0,93; p <0,001). Un aspecto interesante de este estudio es que alirocumab demostró mayor eficacia en aquellos pacientes con un C-LDL basal mayor de 100 mg/dL. Se observó que el 28,8% de los pacientes del estudio padecían DM tipo 2, los cuales mostraron, en un análisis preespecificado de subgrupos, que presentaban el doble de beneficio comparados con aquellos pacientes sin DM (59). Coincidentemente, un análisis *post hoc* de los estudios ODYSSEY observó que aquellos pacientes pertenecientes a grupos de alto riesgo (por ejemplo la DM) tienen mayor beneficio del agregado de alirocumab (60). Dado el costo de estos fármacos, algunos documentos postulan que a pesar de su probada eficacia clínica, su costo-efectividad es discutida (61). Por este motivo deben adaptarse las indicaciones de estos fármacos a las dificultades de acceso y costo de cada paciente, tratando de reservarlas para aquellos de mayor riesgo.

**Tabla de objetivos terapéuticos**

	Objetivo C-LDL ideal	Objetivo de C-no HDL
DM sin otros factores de riesgo CV o daño de órgano blanco	<100 mg/dL o reducción del 50%	<130 mg/dL
DM con factores de riesgo CV o daño de órgano blanco	<70 mg/dL o reducción del 50%	<100 mg/dL
DM + enfermedad CV	< 70 mg/dL o reducción del 50% Razonable < 55 mg/dL	<100 mg/dL

**Recomendaciones**

- Se recomienda utilizar estatinas como fármacos hipolipemiantes de primera línea, en los pacientes con DM para lograr el objetivo terapéutico de C-LDL (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia A**).
- Debe agregarse ezetimibe como herramienta complementaria a las estatinas, en caso de no alcanzarse el objetivo terapéutico en pacientes con DM y enfermedad cardiovascular establecida (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia A**).
- El agregado de ezetimibe asociado a las estatinas podría ser beneficioso para alcanzar el objetivo terapéutico en pacientes con DM en prevención primaria (**Grado de recomendación IIa, nivel de evidencia C**).
- En los pacientes con DM y enfermedad cardiovascular establecida debe considerarse el agregado de un iPCSK9 cuando no se ha logrado el objetivo terapéutico, con la máxima dosis tolerada de estatina y el agregado de ezetimibe, especialmente cuando los niveles de cLDL son > 100 mg/dL (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia A**).
- Se recomienda el uso de fibratos en pacientes con hipertrigliceridemia mayor de 500 mg/dL para reducir el riesgo de pancreatitis. El tratamiento deberá instaurarse de inmediato, cuando los valores de triglicéridos superen los 885 mg/dL (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia C**).
- La adición de fibratos al tratamiento con estatinas debe considerarse en pacientes con DM que persistan con HDL <35 mg/dL y triglicéridos >200 mg/dL (**Grado de recomendación IIb, nivel de evidencia B**).
- No se recomienda el uso sistemático de ácidos grasos omega-3 en todos los pacientes con DM (**Grado de recomendación III, nivel de evidencia A**).
- El agregado de altas dosis de omega-3 éster de eicosapentil purificado podría ser de utilidad para la reducción del riesgo CV en pacientes con DM e hipertrigliceridemia leve a moderada (**Grado de recomendación IIb, nivel de evidencia B**).

**c. Antiagregación plaquetaria**

La activación plaquetaria cumple un papel fundamental en el proceso aterosclerótico y aterotrombótico. Es por ello que su inhibición ha sido objeto de estudio en numerosas poblaciones. En la actualidad la función de los antiagregantes (en especial la aspirina) en prevención primaria está en profunda revisión. En muchos países se recomienda no utilizarla (62), incluso en pacientes con DM sin enfermedad CV.

### Acido acetilsalicílico (AAS)

El AAS inhibe en forma irreversible la enzima ciclooxigenasa 1 (COX-1) a través de la acetilación del grupo hidroxilo del residuo de serina. Su utilización ha sido durante años la piedra angular del tratamiento antiagregante. Actualmente, la utilidad e indicación en prevención secundaria, independientemente de la presencia de DM, es clara. Sin embargo, su empleo en prevención primaria es un poco más discutido, en parte debido a que conlleva un aumento del riesgo hemorrágico principalmente a nivel gastrointestinal. Muchos de los estudios realizados para evaluar el efecto del AAS en pacientes con DM sin evento cardiovascular previo corresponden a poblaciones japonesas (JPAD-POPADAD) (63-64) y/o fueron llevados a cabo antes del auge de las estatinas como fármacos para la reducción de riesgo cardiovascular (65). El estudio más reciente realizado en una población de pacientes con DM, sin enfermedad cardiovascular establecida, fue el denominado ASCEND, en el cual se aleatorizó a 15.480 pacientes a recibir AAS 100 mg o placebo. En 7,4 años de seguimiento, el uso de AAS se asoció con un 12% (RR 0,88 IC 95%: 0,79-0,97,  $p = 0,01$ ) de reducción del punto final combinado de IAM, ACV/AIT o muerte de causa vascular con un aumento de sangrados (RR 1,29 IC 95%: 1,09-1,52,  $p = 0,003$ ) principalmente gastrointestinales (66). Un metaanálisis reciente de Abdelaziz sobre 15 estudios aleatorizados (AAS vs. control) que incluyó 165.502 pacientes evidenció una reducción de IAM no fatal de 18%, AIT 21% y ACV isquémico 13%, sin impacto en mortalidad con un aumento en la incidencia de sangrado mayor principalmente gastrointestinal pero sin aumento de sangrados fatales (67). En este estudio, en el subgrupo de pacientes con DM no se observó beneficio en ninguno de los eventos de eficacia evaluados. Por otro lado, en el último metaanálisis realizado en pacientes con DM (12 ensayos clínicos aleatorizados, 8 doble ciego y 4 abiertos) que incluyó 34.227 pacientes con una media de seguimiento de 5 años, en los cuales la dosis de AAS que se utilizó osciló entre 75 y 650 mg diarios, se evidenció en el grupo que recibió AAS una reducción de 11% en MACE (RR 0,89; IC 95%: 0,82-0,95) derivando en un número necesario para tratar (NNT) de 95 pacientes, sin evidencia significativa de reducción en el resto de los objetivos incluyendo mortalidad. Cuando se comparó el subgrupo de pacientes que recibieron una dosis de AAS  $\leq 100$  mg se observó una reducción del 25% en el riesgo de ACV (RR 0,75; IC 95%: 0,59-0,95). Si bien no fue estadísticamente significativo hubo un aumento del riesgo de sangrados mayores (RR 1,30; IC 95%: 0,92-1,82) y gastrointestinales (RR 1,48; IC 95%: 0,87-2,49), se destaca que –pese a no evidenciarse un aumento significativo del riesgo de hemorragia– este ha sido informado en estudios previos y confirmado por datos de pacientes en mundo real(68). De lo mencionado anteriormente se desprende que el uso de AAS en prevención primaria en pacientes con DM no se asoció a reducción en la mortalidad cardiovascular ni total, sino que el beneficio está dado por una menor incidencia de IAM, ACV/AIT, esto a expensas de un aumento del riesgo hemorrágico, que es muy bajo a nivel intracraneal y se da principalmente a expensas de un aumento de sangrados gastrointestinales. En conclusión, el riesgo de sangrado supera al beneficio en reducción de eventos para indicarlo a todos los pacientes con DM. El impacto de este exceso de sangrado fue abordado por Cea Soriano y col., que evaluaron, en casi 200.000 pacientes (de los cuales 18,1% tenían DM) que habían comenzado recientemente tratamiento con AAS en bajas dosis, el desarrollo de HDA y baja HDB y su impacto en mortalidad (69). Luego de una media de seguimiento de 5,4 años (máximo de 14 años), se identificaron en total 2721 casos de HDA y 10.473 de HDB. La incidencia, calculada cada 1000/personas-año, fue de 0,97 HDA y 1,68 HDB, mientras que en el grupo que no recibió AAS fue de 0,67 HDA y 0,76 HDB. Por otro lado, la tasa de mortalidad también expresada en 1000/personas-año en HDA fue 0,06 y en HDB de 0,01 en el grupo que recibió AAS. En conclusión, el factor más determinante del potencial beneficio clínico del uso de aspirina en prevención primaria en pacientes con DM pareciera ser el riesgo de sangrado. Debido a la inexactitud intrínseca, a los instrumentos de estimación de riesgo cardiovascular y al aumento del riesgo de sangrado, en prevención primaria, la evidencia que respalda la decisión de utilizar aspirina en bajas dosis en pacientes con DM tipo 2 no tiene el mismo tipo de respaldo que en prevención secundaria. Asimismo, debe considerarse que parámetros epidemiológicos como la morbimortalidad de base y la calidad de cuidados que reciben nuestros pacientes difieren de los de los países en los que se origina la evidencia y, por ende, el riesgo cardiovascular de base es mayor. Por lo tanto, la indicación debe ser fruto del análisis del caso individual y con consenso del paciente. Es posible que los sujetos con mayor riesgo de eventos (independientemente del instrumento de estimación de riesgo usado) tengan mayor beneficio clínico neto. Respecto de la dosis, el rango informado en la literatura es de entre 75 y 162 mg diarios. En la Argentina, por razones de disponibilidad, la dosis de 100 mg/día es la recomendada. En los pacientes con alergia documentada a AAS, el uso de clopidogrel 75 mg puede ser una opción. El uso en prevención secundaria, lo mismo que el de otros antiagregantes (ticagrelor y prasugrel), se discute en la sección de manejo de pacientes con cardiopatía isquémica.

### Recomendaciones

- Está indicado el uso de aspirina en bajas dosis (rango de 75 a 162 mg/día) en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (prevención secundaria) (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia A**).
- El uso de aspirina en bajas dosis (rango de 75 a 162 mg/día) en pacientes con DM sin enfermedad cardiovascular establecida (prevención primaria) podría ser recomendado en individuos seleccionados de acuerdo con

el riesgo cardiovascular, el riesgo de sangrado y la opinión del paciente (**Grado de recomendación IIb, nivel de evidencia B**).

- En sujetos en prevención primaria con alergia documentada a aspirina puede utilizarse clopidogrel, con las mismas consideraciones hechas en el apartado previo (**Grado de recomendación IIb, nivel de evidencia C**).

#### **d. Enfoque multifactorial**

Los pacientes con DM tipo 2 están en alto riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares, incluida IC. En los últimos años hemos asistido a un cambio en el paradigma de los objetivos del tratamiento de los pacientes con DM tipo 2: antes de 2008, el objetivo era la HbA1c “**cuanto más baja mejor**”; en 2008 surge el concepto de evitar hipoglucemia y generar menos ganancia de peso y, finalmente, en 2017 se prioriza la valoración de los factores de riesgo CV como PA y lípidos, aconsejándose lograr un buen control glucémico pero con agentes que brinden seguridad y eficacia cardiovascular.

La enfermedad CV y los factores de riesgo para la enfermedad aterosclerótica son las principales causas de morbilidad y mortalidad en las personas con DM y representan la mayor contribución a los costos directos e indirectos de la enfermedad. En todos los pacientes con DM, los factores de riesgo cardiovasculares deben ser evaluados sistemáticamente. Estos factores de riesgo incluyen HTA, dislipidemia, tabaquismo, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura y albuminuria.

Se observan grandes beneficios cuando se abordan simultáneamente los múltiples factores de riesgo asociados a la DM. El STENO-2 es un estudio clásico de tratamiento multifactorial intensivo en pacientes con DM tipo 2. Evaluó 160 pacientes daneses con DM tipo 2 y microalbuminuria, tratados de forma intensiva y multifactorial y seguidos durante 7,8 años. La intervención fue dirigida a controlar factores de riesgo modificables a través de cambios en estilo de vida e intervención farmacológica individualizada. El resultado obtenido mostró que el control intensivo multifactorial de la glucemia, la PA y los lípidos en pacientes con DM tipo 2 aumentó su esperanza de vida, redujo los eventos cardiovasculares y los eventos microvasculares en alrededor del 50% en el grupo de intervención constatándose una ganancia de vida media de 7,9 años, debido fundamentalmente a la reducción o retraso en la aparición de la enfermedad CV (70). Más recientemente, en una cohorte nacional sueca, los autores evaluaron la asociación entre el exceso de riesgo de muerte y eventos cardiovasculares entre los pacientes con DM tipo 2, de acuerdo con el número de variables de factores de riesgo que lograran encuadrar dentro de los niveles deseables de las pautas terapéuticas, en comparación con los controles emparejados por edad y sexo (71). En los análisis complementarios, fueron estimados la fuerza de las asociaciones entre diversos factores de riesgo y los riesgos incrementales de muerte y los resultados cardiovasculares asociados con la DM. La conclusión del estudio fue que los pacientes con DM tipo 2 que tenían cinco variables de riesgo dentro de parámetros deseables (adecuado control de PA, C-LDL, HbA1C, no fumadores y albuminuria negativa) parecían tener poco o ningún exceso de riesgo de muerte, IAM o ACV, en comparación con la población general. Diversos factores pueden contribuir a reducir el riesgo CV en pacientes con DM tipo 2. Las modificaciones en el estilo de vida son la piedra angular en el manejo de la DM tipo 2 y para el control de los factores de riesgo cardiovascular. A su vez, los beneficios vasculares derivados de la reducción de lípidos con estatinas y la reducción de la PA son considerablemente mayores que los logrados con la reducción de la glucosa en pacientes con DM tipo 2 (72). Dada la creciente prevalencia de obesidad, la DM tipo 2 se diagnostica con mayor frecuencia en adultos jóvenes y adolescentes. Esta es una tendencia preocupante porque estos individuos tienen peores perfiles de riesgo (índice de masa corporal, lípidos y niveles de glucemia) al momento del diagnóstico en relación con aquellos pacientes diagnosticados a edades más avanzadas. Por lo tanto, es probable que estos sujetos puedan presentar un riesgo relativamente mayor de mortalidad y morbilidad cardiovascular en comparación con los de mayor edad, tal como demostraron Naveed Sattar y cols. en un estudio realizado utilizando la *Swedish National DM Registry* cuyos resultados llevaron a concluir que “el control de los factores de riesgo debe ser más agresivo en las personas que desarrollan DM a edades más tempranas” (72).

A manera de conclusión podemos decir, entonces, que la intervención debe efectuarse sobre **TODOS** los factores de riesgo, no solamente sobre la glucemia, en especial si estamos frente a adultos jóvenes con diagnóstico de DM tipo 2 y sosteniendo el tratamiento a lo largo del tiempo.

#### **Recomendaciones**

- En todo paciente con DM debe efectuarse una intervención sobre los diferentes factores de riesgo, no solamente sobre la glucemia, a fin de reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares y microvasculares (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia B**).

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Huang Y, Cai X, Chen P, Mai W, Tang H, Huang Y et al. Associations of preDM with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis. *Annals of medicine* 2014;46(8):684-692.
2. O'Brien E, Parati G, Stergiou G. European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Journal of Hypertension* 2013;31:1731-1768
3. Piepoli M, Hoes W, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano A. et al 2016 European Guidelines on Cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016;37(29):2315-2381.
4. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA et al. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1575-1585.
5. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet* 1998;351(9118):1755-176.
6. Consejo Argentino Hipertensión Carlos Braun Menendez. Consenso de Hipertensión Arterial. *Rev Argent Cardiol* 2013;81(Supl2):1-72.
7. ESC Guidelines on Diabetes Mellitus, Pre Diabetes Mellitus and Cardiovascular diseases developed in Collaboration with the EASD. *European Heart Journal* 2013;34:3035-3087.
8. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358(15):1547-1559
9. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes Mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364(9):829-4.
10. Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 Diabetes Mellitus and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-34.
11. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of DM on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation*. 2000;102(9):1014-9.
12. Garg A, Grundy SM. Lovastatin for lowering cholesterol levels in non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1988;318(2):81-86.
13. Knopp RH, Frohlich J, Jokubaitis LA, Dawson K, Broyles FE, Gomez-Coronado D. Efficacy and safety of fluvastatin in patients with non-insulin-dependent Diabetes Mellitus and hyperlipidemia. *Am J Med* 1994;96(6A):69S-78S.
14. Berne C, Siewert-Delle A; URANUS study investigators. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 Diabetes Mellitus: results from the URANUS study. *Cardiovasc Diabetol*. 2005;4:7-18.
15. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with DM in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9607):117-125.
16. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 DM in the Collaborative Atorvastatin DM Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9435):685-96.
17. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JFE, Ruf G et al. Atorvastatin in patients with type 2 v mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48.
18. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 DM: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent Diabetes Mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478-85.
19. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with DM: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005-16.
20. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, Wedel H, Collins R, Beevers G, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 DM: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care*. 2005;28:1151-7.
21. Stegman B, Puri R, Cho L, Shao M, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. High-intensity statin therapy alters the natural history of diabetic coronary atherosclerosis: insights from SATURN. *Diabetes Care* 2014;37:3114-20.
22. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81
23. Sehayek E. Genetic regulation of cholesterol absorption and plasma plant sterol levels: commonalities and differences. *J Lipid Res* 2003;44:2030-2038.
24. Davis HR Jr, Tershakovec AM, Tomassini JE, Musliner T. Intestinal sterol transporters and cholesterol absorption inhibition. *Curr Opin Lipidol*. 2011; 22:467-478.
25. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, Hanson ME, Lowe RS, Lin J et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2012; 223:251-61.
26. Hegele RA, Guy J, Ban MR, Wang J. NPC1L1 haplotype is associated with inter-individual variation in plasma low-density lipoprotein response to ezetimibe. *Lipids Health Dis* 2005; 4:16-21.
27. Gylling H, Miettinen TA. Cholesterol absorption and lipoprotein metabolism in type II Diabetes Mellitus with and without coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1996;126:325-32.
28. Lally S, Tan CY, Owens D, Tomkin GH. Messenger RNA levels of genes involved in dysregulation of postprandial lipoproteins in type 2 DM: the role of Niemann-Pick C1-like 1, ATP-binding cassette, transporters G5 and G8, and of microsomal triglyceride transfer protein. *Diabetologia* 2006;49:1008-16.
29. Lally SE, Owens D, Tomkin GH. Sitosterol and cholesterol in chylomicrons of type 2 diabetic and non-diabetic subjects: the relationship with ATP binding cassette proteins G5 and G8 and Niemann-Pick C1-like 1 mRNA. *Diabetologia* 2007;50:217-9.
30. Tomkin GH. The intestine as a regulator of cholesterol homeostasis in DM. *Atherosclerosis* 2008;Supplements9:27-32.
31. Vaverkova H, Farnier M, Averna M, Missault L, Viigimaa M. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared to ro-

suvastatin 10 mg in high-risk patients with and without type 2 Diabetes Mellitus inadequately controlled despite prior statin monotherapy. *Cardiovasc Ther* 2012;30:61-74.

32. Fleg JL, Mete M, Howard BV, Umans JG, Roman MJ, Ratner RE et al. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 DM: the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 2198-205.

33. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377:2181-92.

34. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Spinar J et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without Diabetes Mellitus: Results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: VytoriEfficacy International Trial). *Circulation* 2018;137:1571-1582.

35. Bonaca MP, Gutierrez JA, Cannon C, Giugliano R, Blazing M, Park JG et al. Polyvascular disease, type 2 DM, and long-term vascular risk: a secondary analysis of the IMPROVE-IT trial. *Lancet DM Endocrinol*. 2018; 6:934-943.

36. 30. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Murad MH et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2969-89.

37. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet DM Endocrinol* 2014;2(8):655-66

38. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse 3rd JR, Leiter LA, Linzet P et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574

39. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinenet MR et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 Diabetes Mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366: 1849-1861

40. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005;95:120-122

41. Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, Glynn RJ, Amarenco P, Elamet M et al. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with DM (PROMINENT) study. *Am Heart J* 2018;206:80-93.

42. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-1878

43. Adkins Y, Kelley DS. Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J NutrBiochem* 2010;21(9):781-92.

44. Ka H, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyeret AR et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004;109(22):2705-11.

45. Zheng J, Huang T, Yu Y, Hu X, Yang B, Liet D et al. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr*. 2012;15(4):725-37.

46. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L et al. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: Meta-analysis of 10 trials involving 77917 individuals. *JAMA Cardiol*. 2018;3(3):225-234.

47. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Mooreet HJ et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;11:CD003177.

48. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018;379(16):1540-1550.

49. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchumet SB et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380(1):11-22.

50. Spolitu S, Dai W, Zadroga JA, Ozcan L. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2019, 30:186-191.

51. Steinberg D, Witztum JL. Inhibition of PCSK9: A powerful weapon for achieving ideal LDL cholesterol levels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:9546-7.

52. Shapiro MD, Tavori H, Fazio S. PCSK9: from basic science discoveries to clinical trials. *Circ Res* 2018; 122:1420-1438.

53. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *Ann IntMed* 2015; 163:40-51.

54. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC et al. The impact of proprotein convertase subtilisin kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: A network meta-analysis. *Eur Heart J* 2016; 37:536-45.

55. Toth PP, Worthy G, Gandra SR, Sattar N, Bray S, Cheng LI, Systematic Review and Network Meta-Analysis on the Efficacy of Evolocumab and Other Therapies for the Management of Lipid Levels in Hyperlipidemia. *J Am Heart Assoc* 2017;6(10):e005367.

56. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713-22.

57. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018 Nov 29;379(22):2097-2107.

58. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without DM: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet DM Endocrinol* 2019;7(8):618-628.

59. Vallejo-Vaz AJ, Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, Eckel RH, Lee LV, et al. Associations between lower levels of low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular events in very high-risk patients: Pooled analysis of nine ODYSSEY trials of alirocumab versus control. *Atherosclerosis* 2019;288:85-93.

60. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, 2018 AHA/ACC. Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(24): 3168-3209.

61. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *European Heart Journal* 2016; 37(29):2315-2381

62. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N et al: Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 DM: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134-2141
63. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R et al: The prevention of progression of arterial disease and DM (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with DM and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840-50
64. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373(9678):1849-60
65. 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):1529-1539.
66. Abdelaziz H, Saad M, Pothineni V, Megaly M, Potluri R, Saleh M et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events. *JACC* 2019;73(23):2915-2929.
67. Seidu S, Kunutsor S, Sesso H, Gaziano J, Buring J, Roncaglioni MC et al. Aspirin has potential benefits for primary prevention of cardiovascular outcomes in DM: update literature-based and individual participant data meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovascular Diabetology* 2019;18:70-85
68. Cea Soriano L, Lanas A, Soriano-Gabarró M, García Rodríguez LA. Incidence of Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding in New Users of Low-dose Aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(5):887-895.
69. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH and Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 DM *N Engl J Med* 2008; 358:580-591
70. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 DM. *N Engl J Med* 2018;379(7):633-644.
71. Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg E et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and DM incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing DM Prevention Study: a 23-year follow-up study. *The Lancet DM & Endocrinology* 2014;2(6):474-480.
72. Sattar N, Rawshani A, Franzén S, Rawshani A, Svensson A, Rosengren A et al. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks. *Circulation*. 2019;139(19):2228-2237.

## CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

### a. Epidemiología de Diabetes Mellitus en Síndromes Coronarios Agudos

#### *Epidemiología de DM en SCA*

Entre los factores de riesgo coronarios, la DM es el mayor contribuyente de enfermedad coronaria y también de otras manifestaciones de la enfermedad (1). Entre el 20 y el 30% de los pacientes con SCA tienen DM (2) y un porcentaje similar presentan intolerancia a la glucosa o tienen DM pero no fueron diagnosticados antes de la internación (3). En general, los pacientes con DM son más añosos, tienen más frecuentemente enfermedad cardiovascular preexistente, hipertensión arterial, dislipidemia y deterioro de la función renal, y se presentan más frecuentemente con síntomas atípicos (4). La DM es más común en pacientes que presentan SCASEST (5) que en los que presentan SCACEST. La DM es un predictor independiente de mala evolución durante un SCA (6). Los pacientes con DM tienen mayor riesgo de evolucionar con IC, ACV, reinfarto y sangrado. Además se asocia a mayor mortalidad a 30 días y al año (7,8).

La enfermedad coronaria suele ser más difusa y más frecuentemente se manifiesta como enfermedad de tres vasos, lo que puede contribuir a resultados menos favorables con la revascularización (9). La presencia de DM es un predictor independiente de infarto y muerte (10). En el contexto de un SCA, los pacientes con diagnóstico previo de DM, como aquellos a quienes esta se les diagnosticó durante la internación e incluso los pacientes que se presentan con hiperglucemia sin DM, registran mayor mortalidad a 30 días y mayor tasa de nuevos eventos a 3 años, que la observada en pacientes sin DM con glucemias normales (10,11). Por otro lado, en aquellos pacientes que serán revascularizados en forma quirúrgica, la hiperglucemia en contexto de un posoperatorio de cirugía cardiovascular se ha asociado a un incremento del riesgo de mediastinitis, sepsis, tiempo en asistencia respiratoria mecánica, estadía hospitalaria e incluso muerte cardiovascular (12,13).

### *Tratamiento del Síndromes Coronarios Agudos en Diabetes Mellitus*

El tratamiento puede dividirse en:

#### *a) Tratamiento de la hiperglucemia*

Mucho se ha discutido si simplemente se trata de un marcador de un paciente más grave o si la hiperglucemia genera daño *per se*. Los avances en el entendimiento de la fisiopatología de la hiperglucemia en situaciones cardiovasculares agudas así como también algunos ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales han comprobado el impacto negativo de la hiperglucemia y la importancia de su manejo adecuado. Ciertas soluciones con insulina como la solución de GIK (insulina-glucosa-potasio) no han demostrado ser eficaces en reducir complicaciones debido a que dichos algoritmos se basan en administrar altas dosis de insulina y, por lo tanto, de

glucosa, agua y potasio (con la consiguiente sobrehidratación) con la idea de mejorar la utilización de glucosa por el miocardiocito (14). Sin embargo, con dichos algoritmos los pacientes persistieron hiperglucémicos por la sobrecarga de glucosa administrada. En cambio, los protocolos de insulino terapia que intentaban controlar la glucemia y minimizar el riesgo de hipoglucemia han demostrado beneficio tanto en pacientes que cursaban un SCA como el posoperatorio de cirugía cardiovascular. De acuerdo con la evidencia actual, obtener controles glucémicos entre 140-180 mg/dL ha demostrado tener un adecuado riesgo-beneficio. Se sugiere utilizar insulina endovenosa en goteo continuo mediante protocolos validados en pacientes críticos y esquemas de insulina basal e insulinas rápidas para pacientes no críticos (15). Véanse protocolos en material suplementario.

### Recomendaciones

- Suspender medicación antidiabética no insulínica en todo paciente con DM internado (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia B**).
- Mantener valores de glucemia entre 140-180 mg/dL en todo paciente con DM previa o sin ella internado por patología cardiovascular, en especial si se trata de pacientes que cursan internación por síndrome coronario agudo, o en contexto del perioperatorio de cirugía cardiovascular (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia B**).
- Objetivos más estrictos entre 110-140 mg/dL pueden ser apropiados para pacientes seleccionados, estables, en áreas no críticas, siempre que se eviten riesgos de hipoglucemia significativa (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia C**).
- En pacientes en áreas críticas, inestables o sin ingesta alimentaria se sugiere utilizar insulina endovenosa en goteo, utilizando protocolos validados (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia A**).
- En pacientes estables con ingesta oral se sugiere utilizar simultáneamente insulina basal e insulina preprandial para optimizar el control glucémico (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia B**).
- Se recomienda la implementación de protocolos para manejo y prevención de la hipoglucemia en todas las Instituciones (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia B**).
- Realizar medición de HbA1c en pacientes con DM o hiperglucemia >140 mg/dL a la admisión, si no fue realizada en los 3 meses previos, debido a que permite guiar el tratamiento antidiabético al alta o sospechar neodiagnóstico de DM (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia C**).

### b) Estrategia de tratamiento coronario (invasivo vs. conservador)

Los pacientes con SCACEST tienen mayor mortalidad con ATC si presentan DM (comparados con pacientes sin DM), pero en ellos también se observó beneficio con ATC primaria en comparación con el tratamiento fibrinolítico (16). El número necesario para tratar (NNT) a fin de salvar una vida a 30 días es de 17 (IC 95%: 11-28) en pacientes con DM y de 48 (IC 95%: 37-60) en pacientes sin DM. Los pacientes con DM tienen más frecuentemente enfermedad de múltiples vasos y la decisión de la revascularización quirúrgica en los SCACEST debe evaluarse según la persistencia de isquemia, inestabilidad hemodinámica o eléctrica, la complejidad de la anatomía coronaria, la dificultad de la ATC, los lechos distales, el monto isquémico, la función ventricular y las comorbilidades. Deben incluirse también los puntajes (*scores*) que evalúan la complejidad de la anatomía coronaria (SYNTAX) y los predictores clínicos de riesgo (EuroSCORE II y Society of Thoracic Surgeons [STS]) (17), y participar con un Heart Team para la decisión de la estrategia de reperfusión (18). En pacientes con DM que presentan enfermedad coronaria de múltiples vasos y bajo riesgo quirúrgico debería preferirse la cirugía sobre la ATC (19). En los registros, menos del 30% de los pacientes son sometidos a cirugía en el contexto de un SCACEST (20). En pacientes con isquemia persistente se debe optar por la ATC con *stents* (preferentemente farmacológicos). Los estudios DESERT (*Drug Eluting Stents Evaluation: a randomized trial*) y DM (*Drug Eluting Stenting for Patients with DM Mellitus Trial*) (21, 22) mostraron que la DM es uno de los predictores de mayor riesgo de trombosis del *stent* en pacientes sometidos a ATC por SCA. El monitoreo de nefropatía por contraste es especialmente importante en pacientes con DM luego de un cateterismo, especialmente en los tratados con metformina.

### c) Tratamiento antiplaquetario y antitrombótico

En pacientes con DM tipo 2, la resistencia a la insulina y la hiperglucemia participan en la patogénesis del estado protrombótico aumentando el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), el factor VII, el factor XII, fibrinógeno, y reduciendo los niveles del activador tisular del plasminógeno (tPA) (23). Entre los factores que contribuyen a aumentar el riesgo de eventos coronarios en estos pacientes es fundamental la hiperreactividad plaquetaria que se relaciona con *upregulation* de glicoproteínas (Ib y IIb/IIIa), P-selectina y los receptores P2Y<sub>12</sub> (24). El tratamiento antiplaquetario dual con aspirina y clopidogrel demostró reducción de infarto, muerte y accidente cerebrovascular en el SCA (23). Sin embargo, los estudios farmacodinámicos demostraron que los pacientes con DM tienen mayor reactividad plaquetaria que aquellos sin DM (25-28). Aun duplicando la dosis de clopidogrel en pacientes con DM, la tasa de no respondedores es de un 60%, lo que obligó a buscar alternativas de antiagregación más potentes (29). El estudio OPTIMUS-3 demostró que el tratamiento con prasugrel (60 mg

como dosis de carga y 10 mg como dosis de mantenimiento) alcanzaba para obtener mayor inhibición plaquetaria que la doble dosis de clopidogrel (600 mg de carga y 150 mg de mantenimiento) (30). En el subgrupo de 3416 pacientes con DM del estudio TRITON-TIMI 38, quienes recibieron prasugrel tuvieron una menor incidencia del punto final combinado de muerte CV, IAM o ACV (12,2% versus 17,0%; HR: 0,70; P < 0,001), diferencia que se observó tanto en pacientes que requerían insulina (14,3% versus 22,2%; HR: 0,63; P = 0,009) como en aquellos no la requerían (11,5% versus 15,3%; HR: 0,74; P = 0,009); esto se produjo fundamentalmente a expensas de una reducción en el IAM, sin que hubiera más episodios de sangrado (2,6% versus 2,5%; HR: 1,06; P = 0,81) (34). En el estudio PLATO que comparó pacientes con SCACEST y SCASEST de los cuales el 60% recibieron ATC, en el subgrupo de 4662 pacientes con DM el evento combinado de muerte CV, IAM o ACV fue menor en el grupo tratado con ticagrelor en comparación con clopidogrel, diferencia que fue significativa solo en aquellos con HbA1c sobre la media del 6% (HR: 0,80, 95% CI: 0,70-0,91) con similar incidencia de sangrado (HR: 0,98, IC 95%: 0,86-1,12) (35). En resumen, en los pacientes con DM se describen menores tasas de eventos en quienes reciben prasugrel (en pacientes tratados con ATC) y ticagrelor (en pacientes con y sin ATC). Los inhibidores de GPIIb/IIIa demostraron beneficio en pacientes con DM y SCASEST, pero estos estudios fueron realizados en la era previa a los antiagregantes actuales, por lo que debería evaluarse su utilidad en este nuevo contexto.

### Recomendaciones

- En pacientes con DM con SCACEST se debe realizar reperfusión, preferentemente con ATC primaria (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia A**).
- La estrategia del tratamiento en los pacientes con SCA debe ser independiente del antecedente de DM (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia A**).
- Se prefiere la estrategia invasiva dentro de las 72 horas en pacientes con SCASEST y DM (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia A**).
- En la decisión de la estrategia de revascularización de un SCASEST deben tenerse presente las características clínicas y la anatomía. Se recomienda la valoración con puntaje (*score*) EuroSCORE II y Society of Thoracic Surgeons (STS) y el puntaje SYNTAX en un Heart Team (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia A**).
- Se sugiere control de la función renal a las 48 horas del procedimiento para diagnóstico de nefropatía por contraste (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia A**).
- La doble antiagregación plaquetaria debe ser realizada con aspirina más prasugrel o ticagrelor en lugar de clopidogrel (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia B**).
- En pacientes tratados con ATC por IAM se prefiere el tratamiento con ticagrelor o prasugrel sobre el tratamiento con clopidogrel (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia A**).
- Deben evaluarse el riesgo isquémico y el hemorrágico para la decisión del tratamiento antiplaquetario (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia A**).

### b. Síndromes coronarios crónicos

Los pacientes con DM y síndromes coronarios crónicos requieren los mismos cuidados que aquellos con muy alto riesgo cardiovascular. Esto incluye el control de los factores de riesgo y el control metabólico. La pesquisa de isquemia en pacientes con DM ya fue comentada en el capítulo 4.

### Tratamiento farmacológico

Debido a que existen pocos estudios que evaluaron el tratamiento farmacológico específicamente en pacientes con DM y enfermedad coronaria, la mayoría de la información proviene de análisis de subgrupos. El tratamiento debe focalizarse en intensificar el control de los factores de riesgo, con objetivos más estrictos. Las recomendaciones específicas para el manejo de estos se detallan en las secciones correspondientes de este Consenso. Asimismo, el uso de los fármacos antidiabéticos en pacientes con eventos cardiovasculares previos y que han demostrado beneficio, en términos de reducción de eventos cardiovasculares, se presenta en la sección correspondiente al algoritmo. El tratamiento específico de la enfermedad coronaria/isquemia es similar al de los pacientes sin DM. Sin embargo, considerando que se trata de una población de mayor riesgo de eventos, el beneficio absoluto es mayor y en consecuencia el número necesario para tratar (NNT) menor (36). El tratamiento con betabloqueantes parece limitado a pacientes que tienen enfermedad coronaria estable y DM pero con infarto o insuficiencia cardíaca previos (37-39). No hay evidencias de disminución de la mortalidad en pacientes sin eventos previos.

### Tratamiento antiagregante

Si bien es discutida actualmente la profilaxis con aspirina, los pacientes con DM constituyen un subgrupo de riesgo que, si tienen asociada una enfermedad vascular, se benefician con este tratamiento antiagregante; por otro lado, en los pacientes con DM que presentan enfermedad coronaria crónica se describe una menor respuesta a la antiagregación con dosificación tradicional con aspirina (40). Esto se refleja en una inadecuada respuesta antiagregante con una única dosis diaria (41). Se ha sugerido que la utilización de más de una dosis

diaria sería una estrategia correcta para disminuir la reactividad plaquetaria, más eficaz que aumentar la dosis en una única toma (42). Sin embargo, no existe actualmente ninguna recomendación en este sentido. Además de las alteraciones de la coagulación y las plaquetas estudiadas, Bath y cols. sugieren que la formulación y su consecuente absorción tienen un papel clave. Por ello se sugiere utilizar aspirina sin cubierta entérica (43). En pacientes intolerantes a aspirina se sugiere el tratamiento con clopidogrel. En quienes han presentado un SCA hasta 3 años antes, se podría evaluar el tratamiento con doble antiagregación con aspirina y ticagrelor 60 mg cada 12 horas, especialmente si el evento ocurrió 1 año antes y el paciente fue tratado con doble antiagregación sin complicaciones de sangrado, durante los 12 meses anteriores acorde con los resultados del estudio PEGASUS. Este estudio mostró mayor beneficio en pacientes con DM (10,1% en 90 mg c/12 horas vs. 10,0% en 60 mg c/12 horas vs. 11,60% en placebo) comparados con no pacientes sin DM (6,77% en 90 mg c/12 horas vs. 6,68% en 60 mg c/12 horas vs. 7,83% en placebo) (44). El estudio COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*) incluyó 10.341 pacientes con DM y se observó una reducción en el objetivo primario compuesto (MACE) (HR: 0,74, IC 95%: 0,61-0,9; p = 0,002) con el tratamiento con bajas dosis de rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día, asociado a aspirina en pacientes con antecedentes de un evento coronario alejado a expensas de un incremento en la incidencia de sangrados mayores (HR: 1,69, IC 95%: 1,33-2,15; p 0,0006) (45). El estudio THEMIS, que evaluó pacientes con DM y enfermedad coronaria estable, reveló una reducción de MACE del 10% (HR: 0,90; IC 95%: 0,81-0,99; p = 0,04) en el grupo asignado a ticagrelor asociado a aspirina, respecto del uso de aspirina sola. Al igual que en el estudio COMPASS, se evidenció un aumento en la incidencia de sangrados mayores (HR: 2,32, IC 95%: 1,82-2,94; p <0,001) (46).

### Recomendaciones

- El tratamiento farmacológico antiisquémico no difiere del que se indica en pacientes con enfermedad coronaria sin DM (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia A**).
- El tratamiento con betabloqueantes queda reservado para pacientes que tienen enfermedad coronaria estable y DM con infarto o insuficiencia cardíaca previos (**Grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B**).
- Se recomienda tratamiento antiagregante con aspirina en todos los pacientes con enfermedad coronaria y DM con dosis habituales de 100 mg/día (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia A**).
- Se recomienda la utilización de aspirina sin cubierta entérica (**Grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B**).
- En pacientes con DM e infarto previo o ATC puede considerarse el uso de doble antiagregación plaquetaria prolongada con ticagrelor 60 mg cada 12 horas o clopidogrel 75 mg en pacientes con alto riesgo isquémico o bajo riesgo de sangrado (**Grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B**).
- En pacientes con DM y enfermedad cardiovascular con alto riesgo isquémico, en especial aquellos con arteriopatía periférica y bajo riesgo de sangrado, puede considerarse el empleo de rivaroxabán en dosis bajas (**Grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B**).

### Estrategias de revascularización

#### Revascularización vs. tratamiento médico

En enfermedad coronaria estable, el estudio BARI 2D aleatorizó 2368 pacientes con DM a tratamiento médico o revascularización por CRM o ATC. El método de revascularización fue elegido de acuerdo con el criterio del médico responsable. Entre los pacientes tratados con ATC, solo el 20% tuvieron intervención en múltiples vasos y se utilizaron BMS en el 56% de los procedimientos. En el grupo tratado con CRM, el 94% recibieron un *bypass* de mamaria interna con un promedio de 3,0 anastomosis. En el seguimiento promedio de 5,3 años no se observaron diferencias en la sobrevida (88,3% en el grupo revascularización vs. 87,8% para tratamiento médico; IC 95%: -2,0 a 3,1; p = 0,97) ni en eventos cardiovasculares mayores (77,2% vs. 75,9%; p = 0,7). Los pacientes tratados con CRM tuvieron igual sobrevida pero menos eventos cardiovasculares mayores que los asignados a tratamiento médico. Un 42% de los pacientes asignados a tratamiento médico recibieron alguna revascularización antes de los cinco años (47).

#### Comparación entre las estrategias de revascularización

Diversos estudios han comparado la cirugía de revascularización con la intervención percutánea en el tratamiento de la cardiopatía isquémica de pacientes con DM (véase Tabla I).

	Publicación/seguimiento	n	Mortalidad (%)	HR p
BARI (ATC c/balón)	1997 / 5 años	353	34,5 vs. 19,5	1,8 (0,003)
EAST (ATC c/balón)	2000 / 8 años	59	39,9 vs. 24,5	1,6 (0,23)
CABRI (ATC c/balón)	2001 / 4 años	125	22,6 vs. 12,5	1,8 (0,15)
RITA-1 (ATC c/balón)	1998 / 7 años	62	6,9 vs. 24,2	0,3 (0,09)
ARTS (BMS)	2005 / 5 años	208	13,4 vs. 8,0	1,6 (0,27)
SoS (BMS)	2008 / 6 años	14	17,6 vs. 5,4	3,5 (0,15)
ARTS II (DES)	2011 / 5 años	367	9,0 vs. 8,6	1,0 (0,91)
CARDIA (DES)	2010 / 1 año	50	3,2 vs. 3,2	1,0 (0,97)
SYNTAX (DES)	2011 / 3 años	452	13,6 vs. 8,7	1,6 (0,11)
FREEDOM (DES)	2012/5 años	1900	16,3 vs. 10,9	(0,049)

HR: hazard ratio

Los estudios ARTS I y II incluyeron 367 pacientes con DM. Se compararon en forma no aleatorizada 159 pacientes con enfermedad de múltiples vasos tratados con DES, la cohorte histórica de 96 pacientes tratados con CRM y 112 pacientes tratados con BMS del ARTS I. No se observaron diferencias significativas de mortalidad entre los tres grupos. El IAM fue mayor en el grupo de BMS (BMS 11,0%, CRM 5,2%, DES 4,8%,  $p = 0,04$  para DES vs. BMS y  $p = 0,76$  para DES vs. CRM) y la necesidad de nueva revascularización fue menor en el grupo de CRM (DES 33,2% vs. CRM 10,7%,  $p < 0,001$ ) (48). El estudio CARDIA (*Coronary Artery Revascularization in DM*) aleatorizó a CRM o ATC a 510 pacientes, con enfermedad de múltiples vasos o de un vaso pero compleja. Un tercio de los pacientes del grupo ATC recibió BMS y el resto DES. A 1 año de seguimiento el punto final combinado de muerte, IAM y ACV fue 10,5% en el grupo CRM y 13,0% en el grupo ATC (HR: 1,25, IC 95%: 0,75-2,09;  $p = 0,39$ ), la mortalidad global fue 3,2% y las tasas del evento combinado de muerte, IAM, ACV y nueva revascularización fueron 11,3% y 19,3% (HR: 1,77, IC 95%: 1,11-2,82;  $p = 0,02$ ), respectivamente. Los resultados a 5 años (no publicados) muestran similar mortalidad pero menos IAM y nueva revascularización a favor de la CRM (49,50). En el subgrupo preespecificado de pacientes con DM del estudio SYNTAX (que incluyó 452 pacientes), la necesidad de nueva revascularización fue menor para la cirugía (ATC 35,3% vs. CRM 14,6%;  $P < 0,001$  HR: 2,01, IC 95%: 1,04-3,88) pero la mortalidad global (ATC 19,5% vs. CRM 12,9%;  $P = 0,065$ ), el ACV (ATC 3,0% vs. CRM 4,7%;  $P = 0,34$ ) o el IAM (ATC 9,0% vs. CRM 5,4%;  $P = 0,20$ ) y el punto final combinado de muerte, infarto o ACV fueron similares (ATC 23,9% vs. CRM 19,1%;  $p = 0,21$ , HR: 1,27-95%, IC: 0,84 -0,92) a 5 años de seguimiento. La mortalidad cardiovascular fue menor con la cirugía (CRM 6,5% vs. ATC 12,7%, HR: 1,62 95%, IC 1,03-2,55;  $p = 0,035$ ), especialmente en los pacientes que requieren insulina. Se observó un gradiente creciente de eventos en relación con la mayor complejidad anatómica de los pacientes. Divididos en tercios de acuerdo con el puntaje de SYNTAX, la necesidad de nueva revascularización fue mayor en los tres subgrupos, pero el evento combinado de muerte, IAM o ACV solo fue mayor en los pacientes de mayor complejidad anatómica (SYNTAX mayor de 33) (51). A tener en cuenta para el análisis de este estudio está el hecho de que los DES utilizados (Taxus) tuvieron una tasa de trombosis aguda y subaguda elevada y de que la doble antiagregación plaquetaria se realizó con aspirina y clopidogrel, fármaco que ha demostrado elevada resistencia en los pacientes con DM. El estudio FREEDOM aleatorizó 1900 pacientes de los cuales el 83% tenía enfermedad de tres vasos. En el 51% de los casos se utilizaron *stents* con sirolimus y en el 43% con paclitaxel, ambos DES de primera generación. Al cabo de un seguimiento promedio de 3,8 años la mortalidad global (18,7% vs. 26,6%;  $p = 0,005$ ) y el IAM (6,0 vs. 13,9%;  $p = 0,049$ ) fueron menores en el grupo CRM. El ACV (2,4% vs. 5,2%;  $p = 0,03$ ) fue menor con la ATC y la mortalidad cardiovascular fue similar (CRM 6,8% vs. ATC 10,9%;  $p = 0,02$ ) (52). Si bien la tasa de eventos fue mayor en los pacientes con DM que requieren insulina, la ventaja de la CRM se mantuvo para todos (53). En la interpretación debe considerarse que la mayoría de los pacientes tenía síndromes coronarios estables, que hubo poca inclusión de mujeres, que el grupo quirúrgico tuvo más insuficiencia renal aguda y que nuevamente la doble antiagregación se realizó con clopidogrel. Una revisión de 11 estudios aleatorizados que incluyeron 11.518 pacientes mostró una diferencia en la mortalidad de todas las causas a 5 años en pacientes con DM y enfermedad de múltiples vasos sometidos a CRM versus ATC (10 vs. 15,5%, HR: 1,48; 1,19-1,84;  $p = 0,0004$ ) (54). El resultado favorable de la CRM con respecto a la ATC puede encontrar explicación en la mayor complejidad de las lesiones en pacientes con DM que predisponen a mayor tasa de reestenosis y necesidad de reintervenciones. Sin embargo, también debe considerarse que hubo una alta tasa de revascularización con puentes mamarios a la arteria descendente anterior (entre 81 y 100%), lo que mejora la permeabilidad en el mediano y largo plazo, y que se trató de pacientes con riesgo operatorio bajo-intermedio (Euroscore promedio de 3,5) (55). Los pacientes con DM, con lesiones menos complejas y lesión de uno o dos vasos, pueden ser adecuados candidatos a ATC.

### Resultados con *stents* de nueva generación

La utilización de *stents* de nueva generación ha mejorado los resultados de la ATC, especialmente en los casos de mayor complejidad en donde hay evidencia de que son capaces de disminuir la mortalidad aun cuando son comparados con los *stents* de primera generación (56). En pacientes con DM y enfermedad de múltiples vasos (EMV), los *stents* de nueva generación muestran progresivamente una reducción de las diferencias con respecto a la CRM en eventos duros, aunque se asocian a mayor tasa de nuevos procedimientos de revascularización (57). En este sentido, una evidencia más contemporánea surge de un análisis basado en datos individuales de pacientes con DM y enfermedad de múltiples vasos tratados con CRM o ATC utilizando *stents* con everolimus, en el cual se compararon 8096 pacientes con similar probabilidad de eventos. En el corto plazo, la ATC tuvo menor mortalidad (HR: 0,58; IC 95%: 0,34-0,98; p = 0,04) y ACV (HR: 0,14; IC 95% : 0,06-0,30; p <0,0001) pero más IAM (HR: 2,44; IC 95% :1,13-5,31; p = 0,02). En el largo plazo la ATC mostró similar riesgo de muerte (10,50% vs. 10,23% HR: 1,12; IC 95% : 0,96-1,30; p = 0,16), menos ACV (2,92% vs. 3,88% HR: 0,76; IC 95%: 0,58-0,99; p = 0,04) y mayor riesgo de IAM (6,42% vs. 4,10% HR: 1,64; IC 95%: 1,32-2,04; p <0,0001) y nueva revascularización (21,96% vs. 10,40% HR: 2,42; IC 95% : 2,12-2,76 p <0,0001). La diferencia fue más evidente en los pacientes con revascularización incompleta por ATC (58).

### Estudios que comparan tratamiento médico CRM e IPC

Un metaanálisis de 5034 pacientes con enfermedad coronaria estable y DM tipo 2, en su mayoría con lesión de múltiples vasos (77%) demostró diferencias estadísticamente significativas en el punto final combinado de muerte, infarto o ACV a 4,5 años (CRM + tratamiento médico vs. ATC + tratamiento médico HR: 0,71; IC 95%: 0,59-0,85; p = 0,0002 y CRM + tratamiento médico vs. tratamiento médico HR: 0,79; IC 95% : 0,64-0,97; p, =,0,022). No se observaron diferencias entre tratamiento médico y ATC (59). Un subanálisis del estudio BARI 2 aplicó el puntaje SYNTAX y demostró que aquellos pacientes con DM y enfermedad coronaria estable se beneficiaban con CRM si el puntaje era mayor de 23 (evento: muerte, infarto o ACV a 5 años, (HR: 1,36; IC 95%:1,07-1,75, p= 0,01). Si el puntaje era ≤22 no había diferencias entre tratamiento médico y la revascularización (60).

### Pacientes con lesión de tronco de coronaria izquierda

Los pacientes con lesión de TCI y DM están subrepresentados en los estudios. Extrapolando los resultados de los 705 pacientes del estudio SYNTAX con lesión de TCI (61) y los 3.000 pacientes tratados con *stents* de última generación en los estudios NOBLE (62) (15% con DM) y EXCEL (30% con DM) (63) observamos que, en lesión de TCI, la cirugía permanece como la estrategia de elección. La ATC a TCI podría ser una opción en casos seleccionados con puntaje SINTAX bajo.

### Recomendaciones

- En pacientes estables con enfermedad coronaria de múltiples vasos, la revascularización puede reducir los eventos cardíacos adversos (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia B**).
- La CRM es la modalidad preferida de revascularización en pacientes con DM y enfermedad de múltiples vasos (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia A**).
- La ATC puede considerarse en los pacientes de menor complejidad anatómica (SINTAX bajo y con lesión de uno o 2 vasos) (**Grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B**).
- Los *stents* farmacoactivos de nueva generación deber ser utilizadas cuando la opción de revascularización es la ATC de pacientes con DM (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia B**).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Rydén L, et al. Diabetes Mellitus: The Major Risk Factor in Unstable Coronary Artery Disease Even After Consideration of the Extent of Coronary Artery Disease and Benefits of Revascularization . J Am Coll Cardiol 2004;43:585–91
2. García Aurelio MJ, Cohen Arazi H, Higa C, Gómez Santa María HR, Mauro VM, Fernández H y col. Infarto agudo de miocardio con supradesnivel persistente del segmento ST. Registro multicéntrico SCAR (Síndromes Coronarios Agudos en Argentina) de la Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol.2014;82:259-267
3. Giraldez RR, Clare RM, Lopes RD, Dalby AJ, Prabhakaran D, Brogan GX Jr, et al.. Prevalence and clinical outcomes of undiagnosed Diabetes Mellitus and prediabetes among patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Am Heart J 2013;165:918–925
4. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al.. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37(3):267-315.

5. Diercks DB, Owen KP, Kontos MC, Blomkalns A, Chen AY, Miller C, et al. Gender differences in time to presentation for myocardial infarction before and after a national women's cardiovascular awareness campaign: a temporal analysis from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress ADverse Outcomes with Early Implementation (CRUSADE) and the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network- Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG). *Am Heart J*. 2010;160:80-7.
6. Brener SJ, Mehran R, Dressler O, Cristea E, Stone GW, et al. Diabetes Mellitus, myocardial reperfusion and outcome in patients with acute ST elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty; insights from HORIZON AMI. *Am J Cardiol*.2012;109:1111-6.
7. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) bleeding score. *Circulation*. 2009;119:1873-1882.
8. Dotevall A, Hasdai D, Wallentin L, Battler A, Rosengren A. Diabetes Mellitus: clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. *Diabet Med*.2005;22:1542-1550.
9. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, Greenhouse SW, Thompson MA, Rohrbeck SC, et al. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *J Am Coll Cardiol*.1996;28:1661-9.
10. Giraldez RR, Clare RM, Lopes RD, Dalby AJ, Prabhakaran D, Brogan GX Jr, Giugliano RP, James SK, Tanguay JF, Pollack CV Jr, Harrington RA, Braunwald E, Newby LK. Prevalence and clinical outcomes of undiagnosed Diabetes Mellitus and preDM among patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2013;165:918-925.
11. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004;25:1990-1997.
12. Kubal C, Srinivasan AK, Grayson AD, Fabri BM, Chalmers JA. Effect of risk-adjusted DM on mortality and morbidity after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005;79 (5):1570-1576.
13. Estrada CA, Young JA, Nifong LW, Chitwood WR Jr. Outcomes and perioperative hyperglycemia in patients with or without Diabetes Mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2003. 75 (5): 1392-1399.
14. Díaz R, Paolasso EA, Piegas LS, Tajer CD, Moreno MG, Corvalán R, et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamérica) Collaborative Group. *Circulation*.1998;98:2227-34
15. Puchulu P, Traversa M, Capurro L, Faingold C, González Infantino C, Lobo P, y col.. Manejo de la hiperglucemia en el paciente internado. Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes Mellitus. Disponible en: <http://www.DM.org.ar/images/Opiniones/Manejo-HG-paciente-internado.pdf>
16. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, Boersma E, Grines CL, Westerhout CM, Simes RJ, et al.. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in Diabetes Mellitus: results from the Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis-2 trial. *Arch Intern Med*. 2007; 167:1353-1359.
17. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323
18. Roffi M, Angiolillo DJ, Kappetein AP. Current concepts on coronary revascularization in diabetic patients. *Eur Heart J*. 2011;32:2748-2757.
19. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al.. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014;35:2541-2619.
20. Mancini GBJ, Farkouh ME, Brooks MM, Chaitman BR, Boden WE, Vlachos H, et al.. Medical Treatment and Revascularization Options in Patients With Type 2 DM and Coronary Disease. *Am Coll Cardiol*.2016;68:985-95
21. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, Kelbæk H, Schaliq M, Thuesen L, et al. Impact of DM on long-term outcome after primary angioplasty: insights from the DESERT cooperation. *Diabetes Care* 2013;36:1020-5.
22. Jimenez-Quevedo, Sabate M, Angiolillo DJ, et al. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stent implantation in DM patients with de novo coronary stenosis: long-term results of the DM trial. *EHJ* 2007;28:1946-52.
23. Grant PJ. Diabetes Mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med* 2007;262:157-172
24. Rivas Rios JR, Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ. DM and antiplatelet therapy: from bench to bedside *Cardiovasc Diagn Ther* 2018;8(5):594-609
25. Angiolillo DJ, Jakubowski JA, Ferreiro JL, Tello-Montoliu A, Rollini F, Franchi F, et al. Impaired responsiveness to the platelet P2Y12 receptor antagonist clopidogrel in patients with type 2 DM and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1005-14.
26. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabaté M, Jimenez-Quevedo P, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 DM and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes* 2005;54:2430-5.
27. Angiolillo DJ, Bernardo E, Ramirez C, Costa MA, Sabaté M, Jimenez-Quevedo P, et al. Insulin therapy is associated with platelet dysfunction in patients with type 2 Diabetes Mellitus on dual oral antiplatelet treatment. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:298-304.
28. Angiolillo DJ, Bernardo E, Sabaté M, Jimenez-Quevedo P, Costa MA, Palazuelos J, et al. Impact of platelet reactivity on cardiovascular outcomes in patients with type 2 Diabetes Mellitus and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1541-7.
29. Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, Yuan H, Charlton RK, Bernardo E, et al. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with Diabetes Mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation*. 2007;115(6):708-16.
30. Angiolillo DJ, Badimon JJ, Saucedo JF, Frelinger AL, Michelson AD, Jakubowski JA, et al. A pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. high-dose clopidogrel in patients with type 2 Diabetes Mellitus and coronary artery disease: Results of the Optimizing anti-Platelet Therapy In Diabetes Mellitus (OPTIMUS)-3 Trial. *Eur Heart J* 2011;32:838-46
31. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with Diabetes Mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626-36
32. James S, Angiolillo DJ, Corneli JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and DM: A substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;31:3006-16.
33. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al.. TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)--Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban *N Engl J Med* 2001;344:1879-87
34. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al.. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 2007;357:2001-2015

35. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
36. Anselmino M, Malmberg K, Ohrvik J, Ryden L. Evidence-based medication and revascularization: powerful tools in the management of patients with DM and coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on DM and the heart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:216-223.
37. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, et al. Efficacy of angiotensin converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1529-1538
38. Chen J, Marciniak TA, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. Betablocker therapy for secondary prevention of myocardial infarction in elderly diabetic patients. Results from the National Cooperative Cardiovascular Project. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1388-1394
39. Tsujimoto T, Sugiyama T, Kajio H. Effects of  $\beta$ -blockers on all-cause mortality in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(6):800-808.
40. DiChiara J, Bliden KP, Tantry US, Hamed MS, Antonino MJ, Suarez TA, et al. The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: an analysis from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study. *Diabetes*. 2007;56:3014-3019]
41. Vernström L, Funck KL, Grove EL, Laugesen E, Baier JM, Hvas AM, et al. Antiplatelet effect of aspirin during 24h in patients with type 2 DM without cardiovascular disease. *Thromb Res*. 2018 Jan;161:1-6
42. Bethel MA, Harrison P, Sourij H, Sun Y, Tucker L Kennedy I, et al. Randomized controlled trial comparing impact on platelet reactivity of twice-daily with once-daily aspirin in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2016;33(2):224-30
43. Bhatt DL, Grosser T, Dong JF, Logan D, Jeske W, Angiolillo DJ, et al. Enteric coating and aspirin nonresponsiveness in patients with type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:603-612.
44. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2732-2740.
45. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-1330.
46. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA, et al. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and DM (THE-MIS). *NEJM* 2019;381:1309-1320
47. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized Trial of Therapies for Type 2 DM and Coronary Artery Disease *N Engl J Med* 2009;360:2503-15
48. Onuma Y, Wykrzykowska JJ, Garg S, Vranckx P, Serruys PW; ARTS I and II Investigators. 5-Year Follow-Up of Coronary Revascularization in Diabetic Patients With Multivessel Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(3):317-323
49. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(5):432-40.
50. Ellis SG. Coronary revascularization for patients with diabetes: updated data favor coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(8):817-819.
51. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(5):1006-13.
52. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with DM. *N Engl J Med*. 2012;367:2375-84.
53. Dangas GD, Farkouh ME, Sleeper LA, Yang M, Schoos MM, Macaya C, et al. Long Term outcome of PCI versus CRM in Insulin and Non Insulin treated diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(12):1189-1197
54. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn JM, Boersma E, Christiansen EH, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet*. 2018;391(10124):939-948. Erratum in: *Lancet*. 2018 Aug 11;392(10146):476.
55. Kassimis G, Bourantas CV, Tushar R, de Maria GL, Davlouros P, Hahalis G, et al. Percutaneous coronary intervention vs. cardiac surgery in diabetic patients. Where are we now and where should we be going *Hellenic J Cardiol*. 2017;58:178-189
56. Piccolo R, Pilgrim T, Heg D, Franzone A, Rat-Wirtzler J, Räber L, et al. Comparative Effectiveness and Safety of New-Generation Versus Early-Generation Drug-Eluting Stents According to Complexity of Coronary Artery Disease: A Patient-Level Pooled Analysis of 6,081 Patients. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(13):1657-66.
57. Bangalore S, Toklu B, Feit F. Outcomes with coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention for patients with Diabetes Mellitus: can newer generation drug-eluting stents bridge the gap? *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(4):518-25.
58. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Everolimus Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Graft Surgery for Patients With Diabetes Mellitus and Multivessel Disease. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015 Jul;8(7):e002626. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002626.
59. Mancini GB, Farkouh ME, Brooks MM, Chaitman BR, Boden WE, Vlachos H, et al. Medical Treatment and Revascularization Options in Patients With Type 2 DM and Coronary Disease. *Am Coll Cardiol* 2016;68:985-95
60. Ikeno F, Brooks MM, Nakagawa K, Kim MK, Kaneda H, Mitsutake Y, et al. SYNTAX Score and Long-Term Outcomes: The BARI-2D Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jan 31;69(4):395-403.
61. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381(9867):629-38.
62. Makikallio T, Holm NR, Lindsay M, Spence MS, Erglis A, Menown IB, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;388(10061):2743-2752
63. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Genereux P, Puskas J, et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2016;375(23):2223-2235

## INSUFICIENCIA CARDÍACA Y DIABETES MELLITUS

Entre los pacientes con insuficiencia cardíaca, la prevalencia de DM es mucho mayor que en la población general. En diferentes ensayos aleatorizados oscila entre 11 y 40%, y en registros poblacionales entre 25 y 45% (1-3). La incidencia de insuficiencia cardíaca es mayor en los pacientes con DM. En el estudio UKPDS, una hemoglobina glicosilada menor del 6% se asoció a una incidencia de insuficiencia cardíaca de 2‰ por año, y una mayor de 10% a 12‰ por año (4). La incidencia de IC aumenta de 8 a 16% por cada 1% de aumento en la hemoglobina glicosilada (5). En el registro de Framingham, las personas con DM tuvieron mayor riesgo de desarrollar IC que aquellos sin DM (6), con riesgo relativo de 2 para los hombres y 5 para las mujeres (en los menores de 65 años, riesgo relativo de 4 para los hombres y 8 para las mujeres). La relación que existe entre IC y DM va más allá de la estadística (7). Los pacientes con IC, cuando tienen DM, presentan mayor compromiso funcional. En ellos, las pruebas de esfuerzo ofrecen peores resultados (8). La tasa de internación por IC es mayor que en los no diabéticos y la mortalidad también lo es. Esto ha sido confirmado en diferentes estudios poblacionales, entre ellos los de Rotterdam, Framingham y Olmsted County (9-11). Un reciente estudio de cohorte con casi 2 millones de pacientes y un seguimiento mediano de 5,5 años revela que la IC es la segunda manifestación más común en pacientes con DM luego de la enfermedad vascular periférica (12). En un metaanálisis de 7 estudios clínicos y 10 estudios observacionales que incluyó 39.505 pacientes con IC, de los cuales aproximadamente el 24% tenían DM, el riesgo relativo para mortalidad fue 1,28 y el riesgo relativo para hospitalización 1,36 (13). El peor pronóstico de los pacientes con DM se puede atribuir a diferentes causas: mayor prevalencia de factores de riesgo (14), mayor extensión y severidad de enfermedad coronaria (15), la presencia de una miocardiopatía específica (16,17), con la coexistencia de dos fenotipos diferentes (cardiopatía diabética con fracción de eyección deprimida o conservada) que responden a diferentes mecanismos fisiopatológicos (18), y al hecho de que los pacientes con DM suelen estar subtratados, lo cual contribuye a la mayor mortalidad (19,20).

### Tratamiento

#### *a) Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca en los pacientes con Diabetes Mellitus.*

Los diuréticos tiazídicos pueden generar hiperglucemia (21), pero ello no proscribió su uso (22). Los antagonistas de la aldosterona no presentan diferencias en reducción de mortalidad entre pacientes con DM y sin DM (23). El riesgo de generar hiperpotasemia es mayor en los pacientes con DM cuando empleamos antagonistas de la aldosterona, si bien ello no se extiende a formas graves (potasemia >6 mEq/L) o a la necesidad de suspender la medicación si el control del ionograma es frecuente (24). Los IECA y los antagonistas de la angiotensina II generan igual reducción de mortalidad en pacientes con DM o sin ella cuando se emplean en IC (25,26). Tanto los IECA como los antagonistas disminuyen la incidencia de DM en pacientes con IC o hipertensos (27-31). Este efecto puede deberse a acción directa sobre el páncreas o a un efecto periférico con vasodilatación –e incremento por lo tanto de la captación de glucosa en la periferia– y disminución de los niveles de angiotensina II. Comparado con enalapril, el empleo de sacubitrilo valsartán en el estudio PARADIGM se asoció a igual reducción del punto final primario muerte cardiovascular u hospitalización por IC en pacientes con DM o sin ella, si bien hubo una tendencia a mayor reducción de la mortalidad total en los no diabéticos (32). En un análisis *post hoc* del referido estudio, el empleo de sacubitrilo valsartán mostró un mejor control glucémico y menor necesidad de nuevo uso de hipoglucemiantes orales o insulina respecto del empleo de enalapril (33). Respecto de los betabloqueantes en el contexto de la IC, aunque significativa en ambos casos, la disminución de mortalidad es mayor en los pacientes no diabéticos que en aquellos con DM: 28% frente a 16%. Esto podría contribuir a explicar el peor pronóstico que tienen los pacientes con DM a pesar del tratamiento betabloqueante (34). El carvedilol, en el estudio COMET, al ser comparado con metoprolol, demostró superioridad en cuanto a reducción de mortalidad en pacientes con DM y sin ella y reducir un 22% la incidencia de nueva DM (35). Un metaanálisis de los estudios de carvedilol vs. placebo en el contexto de IC sugiere igual efecto de reducción de mortalidad en diabéticos y no diabéticos (36). La hipoglucemia en los pacientes tratados con betabloqueantes es un efecto adverso poco común, más frecuente en los diabéticos tipo 1 y fundamentalmente cuando son lábiles. Por eso, el temor a ella no debe ser un obstáculo para su utilización.

#### *b) Tratamiento de la Diabetes Mellitus en los pacientes con Insuficiencia Cardíaca*

En general, la información de que se dispone para considerar el efecto de los hipoglucemiantes en pacientes con insuficiencia cardíaca proviene de estudios poblacionales y es retrospectiva. Solo en los últimos años se han llevado a cabo estudios aleatorizados de fármacos hipoglucemiantes en pacientes con insuficiencia cardíaca y DM. El tratamiento con insulina se asocia, en estudios observacionales, a un 25% de exceso de riesgo de mortalidad respecto del tratamiento con otros fármacos (37). La razón puede ser que los pacientes tratados con insulina sean pacientes más graves, y por ello han debido ser insulinizados. En algunos estudios aleatorizados de otros fármacos, como CHARM y BEST, los diabéticos tratados con insulina tuvieron mayor mortalidad (38). Sin embargo, vale la pena repetir que la administración de insulina no fue aleatoria. En otros estudios retrospectivos

no se vio el mismo resultado. En el estudio aleatorizado ORIGIN, el empleo de insulina glargina no apareció asociado a mayor riesgo de insuficiencia cardíaca (39). Las sulfonilureas son secretagogos y actúan cerrando canales de potasio ATP-dependientes. Se ha mencionado una serie de riesgos cardiovasculares asociados al uso de sulfonilureas: aumento de tamaño del infarto, disminución de precondicionamiento y efecto proarrítmico; todos estos efectos adversos se deben fundamentalmente a las sulfonilureas de primera generación. Algunos fármacos más modernos, como por ejemplo la glimepirida, parecen no actuar en los canales cardíacos, razón por la cual el riesgo cardiovascular sería menor (40). En estudios observacionales, las sulfonilureas, al igual que la insulina, han sido vinculadas a mayor mortalidad y mayor riesgo de generar insuficiencia cardíaca (41), mientras que en otros no se ha visto esta asociación. Pero vale la misma observación que hicimos antes para la insulina: no se trata de estudios aleatorizados. La metformina (42) disminuye la gluconeogénesis y la absorción intestinal de glucosa, aumenta la sensibilidad a la insulina y la captación periférica de glucosa. Una reciente revisión sistemática de 9 estudios observacionales con 34.000 pacientes con DM e insuficiencia cardíaca revela que la metformina se asocia a reducción de mortalidad respecto del tratamiento control (fundamentalmente sulfonilureas): 23% vs. 37% con OR 0,80 (IC 95%: 0,74-0,87,  $p < 0,01$ ). No se vio en esta revisión incremento de riesgo en pacientes con peor función ventricular o disfunción renal (43). El riesgo de acidosis láctica (9 por 10.000 personas por año) aumenta en posinfarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca avanzada o insuficiencia renal. Por eso, a pesar de la precaución que existe con respecto a su uso, es una medicación segura, y toda la evidencia observacional sugiere no solamente su seguridad sino también su ventaja respecto de otras intervenciones hipoglucemiantes. La reciente Guía de la Sociedad Europea de Insuficiencia Cardíaca considera el uso de metformina en los pacientes con insuficiencia cardíaca como una indicación IIa C (44). Las tiazolidindionas aumentan la incidencia de insuficiencia cardíaca (45), tanto la pioglitazona (46) como la rosiglitazona (47). Diferentes metaanálisis confirman que existe un riesgo incrementado de desarrollar insuficiencia cardíaca con el uso de tiazolidindionas. El más completo (48) considera 29 estudios con 20.254 pacientes, y una incidencia de insuficiencia cardíaca de 5,3% vs. 3,7%, con un OR 1,59 (IC 95%: 1,34-1,89,  $p < 0,0001$ ), más alto con rosiglitazona que con pioglitazona (OR de 2,7 vs. 1,5, respectivamente). Este incremento del riesgo no se traduce en diferencia en mortalidad. Las recientes guías de práctica clínica proscriben el uso de este grupo de compuestos en todo paciente con insuficiencia cardíaca CF II a IV (44,49). Los inhibidores de la DPP4 o gliptinas han demostrado una relación variable con la incidencia de insuficiencia cardíaca. En el estudio SAVOR-TIMI 53 (50) con saxagliptina hubo exceso de riesgo de presentar insuficiencia cardíaca en el seguimiento, sobre todo en pacientes con niveles más altos de NT-proBNP al inicio del estudio. En el estudio EXAMINE con alogliptina también se verificó tendencia al aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca (51). En cambio, en el estudio TECOS (52), el uso de sitagliptina no se tradujo en exceso de riesgo. Un metaanálisis de 54 estudios (53) con 74.737 participantes señala tendencia a exceso de riesgo de insuficiencia cardíaca, sin alcanzar el criterio estricto de significación estadística (RR 1,10, IC 95%: 0,99-1,23;  $p = 0,06$ ). Analizados los fármacos en forma individual, la saxagliptina se asocia a aumento significativo de riesgo (RR 1,21, IC 95%: 1,03-1,44), y las otras gliptinas no. Un análisis retrospectivo de casi 1.500.000 pacientes con DM de diversas cohortes de Canadá, Estados Unidos y el Reino Unido (54) pone en entredicho el mayor riesgo atribuido a las gliptinas, al señalar que su uso, comparado con el de otros hipoglucemiantes, no incrementó el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca entre los pacientes con antecedentes de dicha patología o sin ellos. Otro grupo de fármacos es el de los inhibidores del cotransportador 2 sodio-glucosa (SGLT2), presente en túbulo contorneado proximal (55,56). Básicamente inhiben la reabsorción renal de sodio y glucosa, por lo que bajan los valores de HbA1c, generan balance calórico negativo, reducción de peso y tensión arterial, disminuyen la albuminuria, los niveles de ácido úrico, la rigidez y resistencia vascular y ejercen protección de la función renal. Otro mecanismo que se postula es la inhibición del intercambiador sodio-hidrógeno 1, con lo que disminuyen la entrada de sodio al interior de la fibra miocárdica y por lo tanto su disponibilidad para ser intercambiado con calcio, con lo que baja la entrada de calcio y se genera un efecto cardioprotector (57). Tres grandes estudios han sido llevados a cabo con gliflozinas en pacientes diabéticos tipo II con enfermedad aterosclerótica establecida o factores de riesgo para su desarrollo: el estudio EMPA-REG con empagliflozina (58), el estudio CANVAS con canagliflozina (59) y el estudio DECLARE con dapagliflozina (60). Un metaanálisis reciente (61) considera en total 34.322 pacientes (7020 de EMPA REG, 10.142 de CANVAS y 17.160 de DECLARE). En total, el 60,2% tenía enfermedad vascular establecida y el 39,8% solo factores de riesgo (FR). En forma global, las gliflozinas se asociaron a una reducción de la incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores, un compuesto de muerte de origen cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal, con un HR 0,89, IC 95%: 0,83-0,96. Sin embargo, la reducción se dio específicamente entre los pacientes con enfermedad instalada (HR: 0,86), y no en aquellos con solo factores de riesgo (HR: 1). Al analizar por separado cada uno de los componentes del punto final combinado, se demostró reducción significativa de la mortalidad cardiovascular del orden del 16% y del IAM no fatal del orden del 11%, sin efecto sobre la incidencia de ACV no fatal. Hubo mayor coincidencia entre ambas fuentes de pacientes en la reducción de la incidencia del punto final mortalidad cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca (HIC), a expensas fundamentalmente de este último componente. Las gliflozinas se asociaron a un HR de 0,76 (IC 95%: 0,69-

0,84) entre los pacientes con enfermedad vascular, y de 0,84 (IC 95%: 0,69-1,01) en aquellos con solo factores de riesgo. También fue común la incidencia de un punto final combinado de eventos renales, definido en forma no uniforme, pero consistente en un aumento marcado de la creatinina, la entrada en diálisis o la muerte de origen renal. En los pacientes con enfermedad vascular, el HR fue de 0,56 (IC 95%: 0,47-0,67), y, en aquellos con factores de riesgo, de 0,54 (IC 95%: 0,42-0,71). En dos grandes registros poblacionales, CVD Real 1 y 2 (62,63), se ha evidenciado también la asociación del uso de inhibidores SGLT2 con la disminución de la hospitalización por insuficiencia cardíaca. El estudio DAPA HF (64) recientemente publicado demostró, en 4744 pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección media de 31%, una reducción significativa de un punto final combinado de mortalidad cardiovascular y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (HR: 0,74, IC 95%: 0,65-0,85), reducción de la mortalidad cardiovascular y de la mortalidad total (HR: 0,83, IC 95%: 0,71-0,97). Los hallazgos fueron similares en pacientes con DM (un 42% de pacientes con DM conocidos y un 3% adicional que fue diagnosticado durante el estudio) y pacientes sin DM. Se abre –a partir de estos resultados– un nuevo panorama para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Nuevos estudios en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y preservada en los que se testean diversas gliflozinas contribuirán a definir el papel de las gliflozinas más allá de la DM. Con los análogos de los receptores de GLP-1, por último, no se ha visto efecto específico sobre la incidencia de insuficiencia cardíaca. Un metaanálisis reciente (65) considera 8 estudios aleatorizados. En 5 de ellos se testearon agonistas GLP 1 (ELIXA con lixisenatida, EXSCAL con exenatida, SUSTAIN 6 con semaglutida, HARMONY con albiglutida y LEADER con liraglutida), y en 3, gliflozinas (EMPA-REG Outcome con empagliflozina, CANVAS con canagliflozina y DECLARE con dapagliflozina). En total fueron incluidos 77.242 pacientes, el 55,6% de ellos en los estudios con agonistas GLP 1. La edad media osciló entre 60 y 65 años, la proporción de mujeres entre 28 y 40%. La proporción de pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida fue 73,1%, pero varió entre el 41 y el 100% según los criterios de inclusión. La prevalencia de insuficiencia cardíaca fue 16,3%, (entre 10 y 24% según los estudios). El efecto de ambos tipos de fármacos sobre la incidencia de eventos vasculares mayores fue similar: HR: 0,88, IC 95%: 0,84-0,94 para los agonistas GLP 1 y HR: 0,89, IC 95%: 0,83-0,96 para las gliflozinas. El efecto se concentró en los pacientes con enfermedad vascular establecida, en los que la reducción alcanzó el 14% y fue similar con ambas familias de fármacos, mientras que, en aquellos pacientes con solo factores de riesgo, el efecto fue nulo (hallazgo también común a ambos tipos de agentes). Tanto los agonistas GLP 1 como las gliflozinas redujeron significativamente el riesgo de IAM: un 9% los primeros, un 11% las gliflozinas, sin evidencia de heterogeneidad entre ambos fármacos. De igual modo ambos redujeron el riesgo de muerte cardiovascular: un 12% los agonistas GLP 1, un 16% las gliflozinas. Solo los agonistas GLP 1 disminuyeron el riesgo de ACV un 14%, mientras que no hubo reducción significativa con las gliflozinas. En cambio, estas últimas disminuyeron significativamente el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca un 31%.

### Recomendaciones

- El tratamiento de la IC en pacientes con DM debe ser igual al de los pacientes sin DM (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia A**).
- Los inhibidores SGLT2 son fármacos de primera elección para tratar pacientes con DM con IC o con enfermedad cardiovascular establecida y riesgo incrementado de presentar IC (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia A**).
- La metformina puede emplearse en pacientes con DM e IC y función renal sin deterioro severo (**Grado de recomendación IIa, nivel de evidencia C**).
- No deben emplearse tiazolidindionas en pacientes con DM e IC, o propensos a presentarla (**Grado de recomendación III, nivel de evidencia A**).
- No debe emplearse saxagliptina en el tratamiento de pacientes con DM con IC, o propensos a presentarla (**Grado de recomendación III, nivel de evidencia B**).

### BIBLIOGRAFÍA

1. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, Petrie JR, Fisher M, McKelvie R, et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2008;29(10):1224-40.
2. Baliga V, Sapsford R. Diabetes Mellitus and heart failure - An overview of epidemiology and management. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2009;6(3):164-71.
3. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: A report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):76-84.
4. Stratton IA, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective. *Br Med J*. 2000;321:405-12.
5. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation*. 2001;103(22):2668-73.

6. Kannel WB, Daniel L. Diabetes and Cardiovascular Disease The Framingham Study. *JAMA J Am Med Assoc.* 1979;241(19):2035-8.
7. Cohen-Solal A, Beauvais F, Logeart D. Heart Failure and Diabetes Mellitus : Epidemiology and Management of an Alarming Association. *J Card Fail.* 2008;14(7):615-25.
8. Tibb AS, Ennezat P V, Chen JA, Haider A, Gundewar S, Cotarlan V, et al. Diabetes Lowers Aerobic Capacity in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(5):930-1.
9. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, et al. The prognosis of heart failure in the general population The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2001;22:1318-27.
10. Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation.* 1993;88(1):107-15.
11. De Groote P, Lamblin N, Mouquet F, Plichon D, McFadden E, Van Belle E, et al. Impact of Diabetes Mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J.* 2004;25(8):629-30.
12. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: A cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(2):105-13.
13. Kamalesh M, Cleophas TJ. Heart Failure Due to Systolic Dysfunction and Mortality in Diabetes: Pooled Analysis of 39,505 Subjects. *J Card Fail.* 2009;15(4):305-9.
14. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *Br Med J.* 2000;321(7258):405-12.
15. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Eur Heart J.* 2013;34(31):2444-56.
16. Ofstad AP, Urheim S, Dalen H, Orvik E, Birkeland KI, Gullestad L, et al. Identification of a definite diabetic cardiomyopathy in type 2 diabetes by comprehensive echocardiographic evaluation: A cross-sectional comparison with non-diabetic weight-matched controls. *J Diabetes.* 2015;7(6):779-90.
17. Yilmaz S, Canpolat U, Aydogdu S, Abboud HE. Diabetic cardiomyopathy; Summary of 41 years. *Korean Circ J.* 2015;45(4):266-72.
18. Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: A two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J.* 2015;36(27):1718-27.
19. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical update: Cardiovascular disease in Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2016;133(24):2459-502.
20. Fonarow GC. Managing the patient with Diabetes Mellitus and heart failure: Issues and considerations. *Am J Med.* 2004;116(5 SUPPL. 1):76-88.
21. Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR. Diabetes, impaired glucose tolerance and insulin resistance with diuretics. *Eur Heart J.* 1992;13(SUPPL. G):68-71.
22. MacDonald MR, Petrie MC, Fisher M, McMurray JJV. Pharmacologic management of patients with both heart failure and diabetes. *Curr Heart Fail Rep.* 2009;6(2):126-32.
23. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1695-702.
24. Eschalier R, McMurray JJV, Swedberg K, Van Veldhuisen DJ, Krum H, Pocock SJ, et al. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: Analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (eplerenone in mild patients hospitalization and survival study in heart failure). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(17):1585-93.
25. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson SW, Tu W, Maglione M, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: A meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(9):1529-38.
26. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: An analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J.* 2008;29(11):1377-85.
27. Vermees E, Ducharme A, Bourassa MG, Lessard M, White M, Tardif JC. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: Insight from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation.* 2003;107(9):1291-6.
28. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolfenbutter BHR, et al. Ramipril and the development of diabetes. *J Am Med Assoc.* 2001;286(15):1882-5.
29. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens.* 2002;20(9):1879-86.
30. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, McInnes GT, Hua T, Weber MA, et al. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients : the VALUE trial and Alberto Zanchetti o , for the VALUE Trial Investigators A. *J Hypertens.* 2006;1405-12.
31. Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of Diabetes Mellitus in patients with heart failure. *Circulation.* 2005;112(1):48-53.
32. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B, et al. 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 Hear Fail.* 2016;9(1):1-12.
33. Seferovic JP, Claggett B, Seidemann 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.
34. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are  $\beta$ -blockers as efficacious in patients with Diabetes Mellitus as in patients without Diabetes Mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J.* 2003;146(5):848-53.
35. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, et al. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: Data from the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart.* 2007;93(8):968-73.

36. Bell DSH, Lukas MA, Holdbrook FK, Fowler MB. The effect of carvedilol on mortality risk in heart failure patients with diabetes: Results of a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(2):287-96.
37. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J.* 2005;149(1):168-74.
38. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJV, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2006;27(1):65-75.
39. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367(4):319-28.
40. Klepzig H, Kober G, Matter C, Luus H, Schneider H, Boedeker KH, et al. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning. A double-blind, placebo-controlled evaluation of glibenclamide and glibenclamide. *Eur Heart J.* 1999;20(6):439-46.
41. Varas-Lorenzo C, Margulis A V, Pladevall M, Riera-Guardia N, Calingaert B, Hazell L, et al. The risk of heart failure associated with the use of noninsulin blood glucose-lowering drugs: Systematic review and meta-analysis of published observational studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14(1).
42. Eurich DT, Tsuyuki RT, Majumdar SR, McAlister FA, Lewanczuk R, Shibata MC, et al. Metformin treatment in diabetes and heart failure: When academic equipoise meets clinical reality. *Trials.* 2009;10:1-7.
43. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with Diabetes Mellitus and heart failure systematic review of observational studies involving 34 000 patients. *Circ Hear Fail.* 2013;6(3):395-402.
44. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200m.
45. Chaggar PS, Shaw SM, Williams SG. Thiazolidinediones and heart failure. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2009;6(3):146-52.
46. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, 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.
47. Gerstein HC, Yusuf S, Holman RR, Bosch J, Anand S, Avezum A, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: A randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368(9541):1096-105.
48. Hernandez A V, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 Diabetes Mellitus: A meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011;11(2):115-28.
49. Marino J, Barisani JL, Thierer J, Liniado G, Pereir SM, Francesca A, y cols. Consenso De Insuficiencia Cardíaca Crónica. *Rev Argent Cardiol.* 2016;84(3):1-50.
50. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart failure, saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation.* 2014;130(18):1579-88.
51. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327-35.
52. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232-42.
53. Kongwatcharapong J, Dilokthornsakul P, Nathisuwan S, Phrommintikul A, Chaiyakunapruk N. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol.* 2016;211:88-95.
54. Filion KB, Azoulay L, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, et al. A multicenter observational study of incretin-based drugs and heart failure. *N Engl J Med.* 2016;374(12):1145-54.
55. Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation.* 2016;134(10):752-72.
56. Marx N, McGuire DK. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with Diabetes Mellitus. *Eur Heart J.* 2016;37(42):3192-3200b.
57. Packer M. Reconceptualization of the Molecular Mechanism by Which Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Reduce the Risk of Heart Failure Events. *Circulation.* 2019;140(6):443-5.
58. 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.
59. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57.
60. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57.
61. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2018;393(10166):31-9.
62. Kosiborod M, Cavender, MD MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotranspor. *Circulation.* 2017;136:249-59.
63. Kosiborod M, Lam CSF, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Shaw J, et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(23):2628-39.
64. 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.
65. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Card. *Circulation.* 2019;2022-31.

## ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA Y DIABETES MELLITUS

La importancia de las alteraciones vasculares del paciente con DM está determinada por su elevada prevalencia, alta carga de morbimortalidad y elevados costos en salud (1).

### Epidemiología

Las tasas de prevalencia publicadas de enfermedad arterial de miembros inferiores (EAMI) varían ampliamente dependiendo del tiempo de evolución de la enfermedad como del control glucémico y de los factores de riesgo en las poblaciones estudiadas (2).

IMPACTO DE LA EAMI EN PACIENTES CON DM
– La prevalencia de la EAMI en pacientes con DM es 2 a 4 veces más frecuente que en pacientes sin DM.
– Un 20% de las internaciones en pacientes con DM son secundarias a lesiones del pie secundarias a alteraciones vasculares, neuropáticas o mixtas.
– 8 a 10% de las personas con DM presentarán en su vida lesiones del pie; las úlceras son responsables de aproximadamente el 85% de las amputaciones.
– El 50% de los amputados fallecerá dentro de los 3 años siguientes.
– El 50% de los pacientes con DM y EAMI presentan enfermedad coronaria.

La EAMI del paciente con DM tiene algunas características particulares: son generalmente pacientes más jóvenes, con mayor IMC y más comorbilidades cardiovasculares. A su vez presentan una rápida progresión y la expresión topográfica predominantemente es distal y bilateral. Además, las paredes arteriales suelen estar más calcificadas, con mayor presencia de oclusiones totales. La neo-angiogénesis, como la capacidad de generar circulaciones colaterales compensatorias, es menor en estos pacientes (3). La presencia de neuropatía periférica incrementa el riesgo de desarrollar úlceras y amputaciones, por lo cual debe ser valorada rutinariamente. Del mismo modo requieren especial atención la corrección de anomalías ortopédicas y otras alteraciones del pie (onicomicosis) que puedan favorecer el desarrollo de un pie diabético.

### Presentación clínica

La claudicación intermitente es el síntoma clásico de la EAMI; sin embargo, puede no ser la presentación habitual del paciente con DM si tiene asociada polineuropatía sensitiva. Además, el dolor neuropático puede confundirse con la claudicación intermitente. En algunas ocasiones, los pacientes pueden debutar con isquemia crítica sin que la claudicación aparezca como aviso previo. Esta última forma de presentación es la manifestación clínica más grave. Dos cualidades caracterizan al paciente con ICMI: la presencia de enfermedad multisegmentaria, por un lado, y ser pacientes de alto riesgo quirúrgico con baja expectativa de vida, por el otro. El aumento en la prevalencia de DM se ha asociado a un incremento en la incidencia de isquemia crítica. En lo que respecta al riesgo cardiovascular, estos pacientes tienen una posibilidad tres veces mayor de desarrollar un SCA, ACV e incluso muerte CV en comparación con los pacientes con claudicación intermitente. La sobrevida libre de amputación es del 50% al año, el 25% sufre una amputación y un 25% fallecerá de causa CV (4,5).

### Diagnóstico

Luego del interrogatorio y el examen físico se debe confirmar el diagnóstico e intentar estimar el grado de severidad y distribución de la enfermedad en las arterias de miembros inferiores. Dada la frecuencia de pacientes con DM asintomáticos o con síntomas atípicos es necesaria una evaluación más objetiva con las pruebas diagnósticas.

### Índice tobillo-brazo (ITB)

En pacientes con DM, la calcificación segmentaria y la rigidez arterial hacen que pueda haber valores de ITB de  $\geq 1,4$ . Esto es generado por la falta de compresión de la arteria valorada a nivel del tobillo y convierte a estos pacientes en un grupo de alto riesgo de presentar eventos CV (6).

### Pruebas de imágenes

El ultrasonido es el método de primera línea para diagnosticar, localizar y cuantificar la EAMI. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que es menos precisa en pacientes con DM ya que tiene menor sensibilidad en el territorio infrapatelar y en las zonas de placa calcificada por la sombra acústica que se genera. La angiorrisonancia magnética permite evaluar segmentos largos de la anatomía vascular desde el abdomen hasta el tobillo y el calcio no limita el método. Sin embargo, también disminuye su eficacia en el territorio infrapatelar y no puede utilizarse

contraste con gadolinio en pacientes con filtrado glomerular <30 mL/min (constituye una contraindicación absoluta para este método). La angiogramografía computarizada presenta un rendimiento diagnóstico menor en el trayecto infrapatelar. Por otro lado, las lesiones altamente calcificadas son difíciles de valorar en forma correcta. La angiografía digital es, en general, el patrón de referencia; hoy en día conserva su lugar en el diagnóstico de aquellos pacientes en los que se estima que se realizará una intervención terapéutica endovascular.

### Recomendaciones SAC para diagnóstico de EAMI (7)

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

### Medición del índice tobillo-brazo

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– La medición del ITB está indicada como prueba no invasiva de primera línea para detectar y diagnosticar enfermedad arterial de las extremidades inferiores	I	B
– Ante la presencia de un ITB >1,4 en personas con diabetes o de edad avanzada, debe utilizarse otro método diagnóstico	I	B
– La medición del ITB con ejercicio debe considerarse en caso de pacientes con síntomas atípicos sugestivos de EVP de los MMII con el fin de confirmar el diagnóstico y cuantificar la gravedad	IIa	B

### Otros métodos diagnósticos

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda la utilización de ecografía Doppler color como método diagnóstico de primera línea para confirmar y localizar la enfermedad arterial de los MMII	I	B
– La utilización de ultrasonido y TAC o RMN se recomienda para localizar lesiones arteriales en los MMII y definir la estrategia de revascularización	I	B
– La indicación de angiografía queda reservada para aquellos pacientes en los que se planea un procedimiento de revascularización	IIa	C

MMII: Miembros inferiores. TAC: Tomografía axial computarizada. RMN: Resonancia magnética nuclear.

## Tratamiento de la enfermedad arterial periférica de miembros inferiores

### Estrategias terapéuticas

El tratamiento de la claudicación intermitente está dirigido a aliviar los síntomas, incrementar la distancia caminada y reducir el riesgo cardiovascular global. Los pacientes con EAMI requieren tratamiento médico sistémico para reducir eventos cardiovasculares y tratamiento local de la patología arterial propiamente dicha. Todos deben recibir estrategias de prevención secundaria estrictas y cumplir con las metas definidas para pacientes con enfermedad vascular establecida.

**Ejercicio supervisado:** numerosos trabajos prospectivos y aleatorizados han mostrado el beneficio del entrenamiento en la claudicación intermitente. Un metaanálisis recolectó 21 estudios y halló un aumento del 179% en la distancia recorrida hasta el comienzo del dolor y del 122% a la máxima claudicación, ambas luego de 6 meses de entrenamiento. Los programas de ejercicios supervisados son más eficaces que los no supervisados en relación con la mejoría de la distancia caminada y el tiempo máximo de caminata, en los pacientes con claudicación intermitente.

**Farmacoterapia:** en general, el efecto farmacológico en la distancia caminada es leve a moderado con intervalos de confianza amplios. Los mecanismos de acción no son del todo claros, pero el cilostazol es el fármaco mejor documentado en la Argentina. El cilostazol es un inhibidor específico de la fosfodiesterasa-3, que tiene una amplia gama de acciones potencialmente benéficas, incluida la reducción de la agregación plaquetaria, así como la potenciación de la vasodilatación, aunque el mecanismo exacto es desconocido. Un metaanálisis más reciente incluyó datos combinados originales de 9 ensayos controlados aleatorizados que evaluaron cilostazol para la claudicación intermitente. Un total de 1258 pacientes fueron tratados con cilostazol 100 mg cada 12 horas; en conjunto, mejoró la distancia de caminata máxima en un 50,7% en comparación con una mejoría de 24,3% con placebo y un aumento absoluto de 42,1 metros con respecto al placebo ( $P < 0,001$ ) (8).

La SAC ha publicado recomendaciones específicas sobre el tratamiento médico de la EAMI (7).

Respecto del uso de antidiabéticos, es menester señalar que uno de los estudios con canagliflozina evidenció un incremento del riesgo de amputaciones menores. Por ello se sugiere la individualización del tratamiento en los pacientes con EAP.

### Revascularización en la enfermedad vascular periférica

En el paciente con claudicación intermitente deberá considerarse la revascularización ante la persistencia de síntomas luego de 3 meses bajo tratamiento médico (ejercicio y cilostazol) (9,10). La presencia de isquemia crítica es indicación de revascularización con el objetivo de aliviar el dolor y evitar la amputación. Los pilares del manejo son la reconstrucción arterial y el salvataje del miembro, lo cual debe ser efectuado sin dilación (11). El pie diabético es una entidad clínica específica que puede involucrar, además de la enfermedad arterial periférica, neuropatía periférica, traumatismo, alteraciones ortopédicas, inflamación, infección o la combinación de estos. El manejo de esta patología requiere cuidados multidisciplinarios, desde el control de los factores de riesgo cardiovasculares, la revascularización cuando fuese posible, hasta la optimización del cuidado de las úlceras, el uso apropiado de calzado, el tratamiento de la infección y la rehabilitación. Las recomendaciones específicas sobre la revascularización están detalladas en el documento correspondiente publicado por la SAC (7).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes - A review. *Diabet Med.* 2010;27(1):4-14.
2. Scatena A, Petruzzi P, Ferrari M, Rizzo L, Cicorelli A, Berchiolli R, et al. Outcomes of three years of teamwork on critical limb ischemia in patients with diabetes and foot lesions. *Int J Low Extrem Wounds.* 2012;11(2):113-9.
3. Aiello A, Anichini R, Brocco E, Caravaggi C, Chiavetta A, Cioni R, et al. Treatment of peripheral arterial disease in diabetes: A consensus of the Italian Societies of Diabetes (SID, AMD), Radiology (SIRM) and Vascular Endovascular Surgery (SICVE). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(4):355-69.
4. Brevetti G, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction: A key to the pathophysiology and natural history of peripheral arterial disease? *Atherosclerosis.* 2008;197(1):1-11.
5. Lepántalo M, Fiengo L, Biancari F. Peripheral arterial disease in diabetic patients with renal insufficiency: a review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28(Suppl 1):40-5.
6. Jeppsson A, Sandoval E, Landoni G, Head SJ, Dunning J, Landmesser\* U, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2017;53(1):5-33.
7. Cura F, Belcastro F, Bluro I, Ferreira M, Levalle Cobo AM, Mosso G, y cols. Consenso de Enfermedad Vascular Periférica. *Rev Argent Cardiol.* 2015;83(3).
8. Pande RL, Hiatt WR, Zhang P, Hittel N, Creager MA. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. *Vasc Med.* 2010;15(3):181-8.
9. Faglia E, Mantero M, Caminiti M, Caravaggi C, De Giglio R, Pritelli C, et al. Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: Clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects. *J Intern Med.* 2002;252(3):225-32.
10. Faglia E, Dalla Paola L, Clerici G, Clerissi J, Graziani L, Fusaro M, et al. Peripheral angioplasty as the first-choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: Prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;29(6):620-7.
11. Ferraresi R, Centola M, Ferlini M, Da Ros R, Caravaggi C, Assaloni R, et al. Long-term Outcomes after Angioplasty of Isolated, Below-the-knee Arteries in Diabetic Patients with Critical Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37(3):336-42.

### ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO Y DIABETES MELLITUS

La DM triplica el riesgo de ACV isquémico a 10 años, incrementando el riesgo tanto para el ACV lacunar como el de gran arteria, predominando clásicamente la primera clase (1-3). Este riesgo es mayor cuando coexiste con HTA (Tabla 1).

**Tabla 1.** Cociente de riesgos (hazard ratio) para la incidencia de ACV isquémico dependiendo de antecedentes de HTA y DM (4)

Variable	Cocientes de riesgo (IC 95%)
HTA sola (TAS 140-159 mm Hg)	1,29 (1,13-1,46)
HTA sola (TAS ≥160/95 mm Hg)	1,93 (1,48-4,16)
DM sola	2,48 (1,48-4,16)
DM e HTA (TAS 140-159 mm Hg)	4,26 (2,90-6,25)
DM e HTA (TAS ≥160 mm Hg)	4,90 (3,87-6,21)

TAS: tensión arterial sistólica; IC, intervalo de confianza.

Entre los factores vinculados al aumento del riesgo, la DM puede acelerar la aterosclerosis por vías inflamatorias a través de la producción de radicales libres y la inhibición de la óxido nítrico sintetasa, exponiendo el endotelio a estrés por cizallamiento (5). Por otra parte, la hiperglucemia y la DM tienen repercusiones diferentes en el resultado del ACV isquémico y hemorrágico (6). La hiperglucemia al ingreso se asocia con un peor resultado clínico y un mayor riesgo de muerte hospitalaria en pacientes con ACV tanto isquémico como hemorrágico, mientras que la DM aumenta el riesgo de muerte hospitalaria en pacientes con ACV hemorrágico, pero no en pacientes con ACV isquémicos.

### **Control glucémico**

El correcto control de la DM es fundamental en la reducción del riesgo de estos pacientes. Así, los pacientes con HBA1c >7% presentan mayor mortalidad; es por eso que, mediante modificaciones en el estilo de vida y la farmacoterapia, se busca adecuar el control glucémico con un objetivo para la HBA1c  $\leq$  7% planteándose objetivos inferiores a 6,5% en pacientes seleccionados siempre que se minimice el riesgo de hipoglucemia (7).

### **Presión arterial**

Las recomendaciones generales sobre el manejo de la presión arterial están citadas en el capítulo correspondiente. Se deben conseguir cifras de PA <140/90 mm Hg, aunque en sujetos con DM es probable que se beneficien de un control más estricto. El estudio ACCORD BP (8) demostró que un mayor control con PAS <120 mmHg reduce el riesgo de ACV isquémico en un 41% en pacientes con DM y factores de riesgo CV, a expensas de un aumento del riesgo de insuficiencia renal (número necesario para generar un daño -NNH: 50). Un metaanálisis de 31 ensayos que incluyó 73.913 individuos con DM (9) demostró que una reducción más intensa de la PA no redujo la tasa de IAM pero disminuyó significativamente el riesgo de ACV. Otro metaanálisis (10) determinó que, en pacientes con DM tipo 2 y/o alteración de la glucemia en ayunas y/o alteración de la tolerancia a la glucosa, el tratamiento con un objetivo de PAS de 130 a 135 mm Hg es aceptable. Sin embargo, con objetivos más estrictos (<130 mm Hg) se observó heterogeneidad en la afectación de órgano blanco, ya que el riesgo de ACV siguió disminuyendo, pero no hubo beneficio con respecto al riesgo de otros eventos macrovasculares y microvasculares (cardíacos, renales y retinianos), mientras que el riesgo de eventos adversos graves aumentó. Por lo tanto, se recomienda lograr cifras de PA <140/90 mm Hg; un tratamiento más intensivo con objetivos menores debe destinarse únicamente a pacientes seleccionados y con un estricto seguimiento clínico.

### **Fibrilación auricular**

La DM es uno de los factores que, combinados, aumentan el riesgo de ACV en pacientes con FA, sumando un punto en la puntuación de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (11).

### **Tratamiento antidiabético**

En pacientes con DM y ACV relacionado a aterosclerosis se aconseja, luego de la metformina, indicar agentes que hayan demostrado una reducción significativa en los eventos vasculares ateroscleróticos en los ensayos clínicos. Estos agentes son los iSGLT2 y arGLP-1 (véase sección de algoritmos de manejo de hiperglucemia en el paciente con DM). Los ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron seguridad cardiovascular con estos grupos farmacológicos tuvieron como criterios de inclusión el antecedente de ACV y se observó, en estos pacientes con eventos previos, disminución de eventos cardiovasculares combinados. Por otra parte, algunos arGLP-1 como dulaglutida en el estudio REWIND y semaglutida en el estudio SUSTAIN han demostrado, en análisis secundarios, reducción de ACV. Algunos metaanálisis realizados a partir de los ensayos clínicos con arGLP-1 han descrito este impacto sobre ACV (12, 13). Es importante resaltar que no contamos aún con estudios diseñados específicamente para evaluar el efecto de estos agentes en pacientes con ACV previo. La pioglitazona (una tiazolidindiona) también demostró reducción de eventos cardiovascular tanto en pacientes con DM con eventos previos (estudio PROACTIVE) como en pacientes sin DM con insulinoresistencia y ACV isquémico previo (estudio IRIS) (14). Sin embargo, algunos eventos adversos relacionados con las glitazonas limitan su uso.

### **Glucemia y DM en el ACV agudo**

La glucemia elevada al ingreso ( $\geq$ 144 mg/dL) se asoció con resultados clínicos desfavorables a 3 meses en pacientes con ACV isquémico tanto con DM como sin DM, tratados con trombolisis endovenosa (15). Se recomiendan concentraciones séricas de glucosa en el rango de 140 a 180 mg/dL durante las primeras 24 horas en todos los pacientes hospitalizados. Por lo general, la hiperglucemia en el contexto del accidente cerebrovascular agudo se trata con insulino terapia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Banerjee C, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Mora-McLaughlin C, Vieira JR, et al. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2012;43: 1212–1217.
2. Ohira T, Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Mosley TH, Folsom AR. Risk Factors for Ischemic Stroke Subtypes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Stroke* 2006;37(10):2493-8
3. Janghorbani M, Hu FB, Willett WC, Li TY, Manson JE, Logroscino G, et al. Prospective Study of Type 1 and Type 2 diabetes and Risk of Stroke Subtypes: The Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2007;30(7):1730–1735.
4. Hu G, Sarti C, Jousilahti P, Peltonen M, Qiao Q, Antikainen R, et al. The Impact of history of hypertension and type 2 diabetes at baseline on the incidence of stroke and stroke mortality. *Stroke*. 2005;(12):2538–2543.
5. Woo C-H, Shishido T, McClain C, Lim JH, Li J-D, Yang J, et al. Extracellular Signal-Regulated Kinase 5 SUMOylation Antagonizes Shear Stress-Induced Antiinflammatory Response and Endothelial Nitric Oxide Synthase Expression in Endothelial Cells [Internet]. *Circulation Research*. 2008;102:538-545
6. Snarska KK, Bachórzewska-Gajewska H, Kapica-Topczewska K, Drozdowski W, Chorągły M, Kułakowska A, et al. Hyperglycemia and diabetes have different impacts on outcome of ischemic and hemorrhagic stroke. *Arch Med Sci*. 2017;13:100–108.
7. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 DM management algorithm - 2018 executive summary. *Endocr Pract*. 2018;24:91–120.
8. ACCORD Study Group, et al. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *New Engl J Med*. 2010;362:1575–1585
9. Reboli G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73 913 patients. *Journal of Hypertension*. 2011;29(7)1253–1269.
10. Bangalore S, Kumar S, Lohachandran I, Messerli FH. Blood Pressure Targets in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effect meta-analyses of randomized trials. *Circulation*. 2011;123:2799–810.
11. Lip GYH, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJG. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-272
12. Barkas F, Elisaf M, Milionis H. Protection against stroke with glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2019;26(4):559-565.
13. Lim S, Oh TJ, Dawson J, Sattar N. Diabetes drugs and stroke risk: Intensive versus conventional glucose-lowering strategies, and implications of recent cardiovascular outcome trials. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(1):6-15.
14. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41: S86–S104.
15. Tsvigoulis G, Safouris A, Kim D-E, Alexandrov AV. Recent Advances in Primary and Secondary Prevention of Atherosclerotic Stroke. *J Stroke*. 2018;20(2):145-166.

## ARRITMIAS Y DIABETES MELLITUS

La DM incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular y también el de sus complicaciones. Los pacientes con DM están expuestos a experimentar eventos arrítmicos ventriculares y supraventriculares, así como también episodios sincopales de causa no arrítmica. En esta sección repasamos los aspectos salientes de estos temas.

### a. Fibrilación auricular

La FA es la arritmia sostenida más frecuente de la población general y genera una mayor morbilidad y mortalidad (1). El estudio Framingham ha demostrado que la DM es un predictor independiente para el desarrollo de FA (OR 1,4 hombres y 1,6 mujer) (2). Huxley y cols. también mostraron un incremento del RR de FA de 1,24 (1,06-1,40), con una incidencia de FA/aleteo auricular del 14,9% versus 2,5% en el grupo control (3-5). Asimismo, los pacientes con DM suelen presentar obesidad, lo que contribuye a un mayor riesgo de FA; una adecuada estrategia de control de medidas higiénico/dietéticas permite que disminuya su incidencia(6). En relación con el mecanismo, no existe una explicación sencilla para dicha relación, por lo cual se sugieren varias hipótesis fisiopatológicas. Primero, la fibrosis auricular desempeña un papel preponderante para el inicio y perpetuación de la FA. En este sentido, el estrés oxidativo en pacientes con DM se encuentra incrementado y consecuentemente los aniones superóxido, promoviendo la fibrosis auricular. Andersen y cols. han observado un aumento del estrés oxidativo mitocondrial en la aurícula de pacientes con DM, lo que permite sostener esta hipótesis(7). Segundo, la glicosilación no enzimática de las proteínas y su unión a receptores de factores de crecimiento de tejido conectivo producen un aumento de la fibrosis auricular(8). Tercero, la disfunción autonómica producto de la DM es un trastorno conocido que conduce a un aumento del estrés catecolaminérgico cardiovascular(9). En este sentido, la misma disautonomía se convierte en un factor que predispone al desarrollo de FA. Otro mecanismo relacionado con el desarrollo de FA es la alteración en la conducción intraauricular e interauricular. Chao y cols. estudiaron a 228 pacientes con DM que requerían ablación de FA con navegador tridimensional, y observaron que los pacientes presentaban menor voltaje auricular que un grupo control, y una mayor tasa de recurrencia arrítmica luego de la ablación(10). Estos hallazgos demuestran un compromiso intrínseco eléctrico auricular asociado con la DM. Con respecto a los niveles de glucemia existen controversias acerca de si los pacientes con hiperglucemia sostenida o con picos de glucemia, o bien los que se encuentran bajo tratamiento hipoglucemiante intensivo o no, son más o menos propensos a desarrollar FA. La glucemia pareciera ser un marcador de enfermedad más que un factor

para el desarrollo de FA. Un punto importante a considerar es que la relación entre DM y FA se asocia con un aumento de eventos tromboembólicos, principalmente una mayor incidencia de ACV (11). De hecho, la DM se considera un marcador de riesgo tromboembólico en todos los puntajes de riesgo (CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC). Este hecho resulta relevante a los fines de una terapéutica anticoagulante preventiva. La DM es una enfermedad que se encuentra asociada a otras enfermedades CV y hace posible una superposición de mecanismos para el desarrollo de FA sin que pueda hallarse una única causa determinante. Con respecto al tratamiento de la FA en pacientes con DM, no existe una terapéutica distinta de la referida en las guías de recomendación de FA de la Sociedad Argentina de Cardiología, teniendo presente que el control estricto de la DM permitiría una menor incidencia de la arritmia(12).

### **b. Arritmias ventriculares**

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en pacientes con DM y la DM es casi un sinónimo de aterosclerosis y enfermedad coronaria. La alta incidencia y extensión de la enfermedad coronaria en estos pacientes implica una elevada incidencia de arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca. En el *Paris Prospective Study I*, la presencia de DM incrementó 1,82 veces (IC 95%: 1,04-3,17) el riesgo de muerte súbita, ajustado por otros factores de riesgo conocidos(13). La muerte por enfermedad coronaria también está incrementada en casi 4 veces y este riesgo crece ante la mayor duración de la DM(14). En un metaanálisis de 14 estudios observacionales que analizaron más de 5000 pacientes, la presencia de DM duplicó el riesgo de muerte súbita(15). En pacientes con DM con FEVI >35% la incidencia de muerte súbita es similar a la de pacientes sin DM con FEVI <35%(16). Si bien esta asociación se basa principalmente en la extensión de la enfermedad coronaria en los pacientes con DM, otros mecanismos pueden intervenir en este incremento del riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita. Algunos estudios han informado prolongación del intervalo QT y alternancia de la onda T en pacientes con DM. Estos trastornos de la repolarización ventricular son conocidos predictores de eventos arrítmicos malignos y muerte súbita y pueden generar un sustrato para arritmias ventriculares independiente del antecedente de IAM previo(17,18). La neuropatía diabética es otro factor que predispone a la aparición de arritmia ventricular al generar un desequilibrio autonómico con predominio del tono simpático(19). Además de favorecer un sustrato arritmogénico, la DM puede también participar como gatillo de episodios arrítmicos. Las oscilaciones en el estado glucémico podrían actuar como disparadores de arritmias ventriculares. Tanto niveles elevados de HbA<sub>1c</sub> como episodios de hipoglucemia han sido asociados con episodios espontáneos de arritmia ventricular (20-22). En resumen, la DM se asocia a mayor incidencia de arritmia ventricular más allá de la esperada por la mayor incidencia de enfermedad coronaria.

### **c. Síncope**

El síncope y la DM están íntimamente asociados, dado que las lesiones que provoca la DM en los grandes nervios a lo largo de la enfermedad llevan al síncope. La neuropatía autonómica es una complicación frecuente de la DM. Esta neuropatía es causada por el deterioro de la regulación autonómica de las fibras nerviosas que regulan la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco, la contractilidad miocárdica y la dilatación y la constricción de los vasos sanguíneos. Esto causa un gran rango de trastornos entre los que se incluye el síncope. La neuropatía diabética es una neuropatía de grandes nervios y la primera manifestación de ella es la afección del nervio vago, que es responsable del 75% de la actividad parasimpática. La consecuencia de la denervación de los nervios eferentes simpáticos es la hipotensión ortostática que es un causante muy común de síncope en diabéticos. El tilt test puede ser útil para diagnosticar esta hipotensión ortostática dado que hay varios patrones distintos recientemente descritos (23).

El tratamiento de la hipotensión ortostática incluye medidas generales como la ingesta importante de agua, evitar cambios posturales bruscos, evitar ejercicios que aumenten la presión abdominal y evitar fármacos que puedan provocar hipotensión.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic Features of Chronic Atrial Fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306:1018-1022.
2. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271(11):840-4.
3. Huxley RR, Fillion KB, Konety S, Alonso A (2011) 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.
4. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes Mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2005;105(3):315-8.
5. Pallisgaard JL, Schjerning AM, Lindhardt TB, Procida K, Hansen ML, Torp-Pedersen C and Gislason GH. Risk of atrial fibrillation in Diabetes Mellitus: A nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23(6):621-7

6. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2222-31.
7. Anderson EJ, Kypson AP, Rodriguez E, Anderson CA, Lehr EJ, Neuffer PD. Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(20):1891-1898.
8. Kato T, Yamashita T, Sekiguchi A, Tsuneda T, Sagara K, Takamura M, et al. AGEs-RAGE system mediates atrial structural remodeling in the diabetic rat. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19(4):415-420.
9. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care* 2010; 33(2):434-441.
10. Chao TF, Suenari K, Chang SL, Lin YJ, Lo LW, Hu YF, et al. Atrial Substrate Properties and Outcome of Catheter Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation Associated With Diabetes Mellitus or Impaired Fasting Glucose. *Am J Cardiol* 2010;106:1615-1620.
11. Varughese GI, Patel JV, Tomson J, Lip GYH. The prothrombotic risk of Diabetes Mellitus in atrial fibrillation and heart failure. *J Thromb Haemost* 2005;3:2811-3.
12. Hadid C, Gonzalez J, Abello M, Muratore C, Giniger A, Dubner S, y col. Consenso de Fibrilación Auricular Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2015;83(Supl 1).
13. Balkau B, Jouven X, Ducimetière P, Eschwège E. Diabetes as a risk factor for sudden death. *Lancet* 1999; 354:1968-1969.
14. Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. The impact of Diabetes Mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(5): 954-960.
15. Zaccardi F, Khan H, Laukkanen JA. Diabetes Mellitus and risk of sudden cardiac death: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;177(2):535-537.
16. Junttila, M. J., Barthel, P., Myerburg, R. J., et al. Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Heart Rhythm*; 2010;7(10):1396-1403.
17. Cardoso CR, Salles GF, Deccache W. Prognostic value of QT interval parameters in type 2 Diabetes Mellitus: results of a long-term follow-up prospective study. *J Diabetes Complications* 2003;17(4):169-178.
18. Molon G, Costa A, Bertolini L, Zenari L, Arcaro G, Barbieri E, et al. Relationship between abnormal microvolt T-wave alternans and poor glycemetic control in type 2 diabetic patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30(10):1267-1272.
19. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007;115: 387-397.
20. Stahn A, Pistrosch F, Ganz X, Teige M, Koehler C, Bornstein S, et al. Relationship between hypoglycemic episodes and ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: silent hypoglycemia and silent arrhythmias. *Diabetes Care* 2014; 37(2):516-520.
21. Pistrosch F, Ganz X, Bornstein SR, Birkenfeld AL, Henkel E, Hanefeld M. Risk of and risk factors for hypoglycemia and associated arrhythmias in patients with type 2 DM and cardiovascular disease: a cohort study under real-world conditions. *Acta Diabetol* 2015; 52: 889-895.
22. Chen-Scarabelli C, Scarabelli TM. Suboptimal glycemetic control, independently of QT interval duration, is associated with increased risk of ventricular arrhythmias in a high-risk population. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29(1):9-14.
23. Teodorovich N, Swissa M. Tilt table test today - state of the art. *World J Cardiol*. 2016;8(3): 277-282.

## COMPLICACIONES MICROVASCULARES E IMPACTO CARDIOVASCULAR

La presencia de complicaciones microvasculares relacionadas con la DM se asocia al desarrollo de complicaciones cardiovasculares, por lo cual debe ser considerada como un factor de riesgo cardiovascular mayor. Diversos estudios observacionales han demostrado una asociación entre retinopatía proliferativa severa, nefropatía diabética y neuropatía diabética, y un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular(1). El peor control metabólico y/o el mayor tiempo de evolución de DM que estos pacientes presentan así como también la presencia de otros factores de riesgo en común explican en parte esta asociación. A su vez complicaciones tales como la nefropatía diabética y la neuropatía autonómica cardíaca, sobre los cuales nos referiremos con mayor detalle, pueden por diferentes procesos fisiopatológicos favorecer el desarrollo en forma directa de diversas complicaciones cardiovasculares. En conclusión, es importante efectuar un adecuado *screening* de complicaciones microvasculares debido a que su presencia nos permitirá reestratificar el riesgo cardiovascular del paciente.

### a. Nefropatía

La alta incidencia de DM constituye un problema para la salud mundial debido al riesgo asociado no solo al desarrollo de ERC y de enfermedades cardiovasculares sino también a la muerte prematura(2).

La DM tipo 2 podría ser clasificada como integrante de los síndromes cardiorrenales secundarios (tipo 5), ya que es una condición sistémica que puede causar disfunción simultánea del corazón y del riñón(3).]

En la actualidad ha quedado claro que solo considerando el control glucémico no logramos abordar la compleja naturaleza e interacciones que presentan estos pacientes, constatándose que ese abordaje parcial ha generado un alto nivel de insatisfacción en cuanto al alcance de las metas terapéuticas y no ha logrado evitar o retardar la progresión de las complicaciones(4,5). Los mecanismos de progresión de daño en ambos órganos, corazón y riñón, son complejos considerando que los eventos cardiovasculares son altamente dependientes de la regulación del contenido de sodio y agua; del mismo modo, las alteraciones de los riñones dependen directamente del flujo sanguíneo y la presión generada por el corazón estableciéndose un círculo vicioso de progresivo deterioro más allá del órgano que lo inicia.

Se debe considerar que tanto el aumento de la albuminuria como la caída de la función renal, se asocia en forma independiente al aumento de riesgo de todas las causas de morbimortalidad CV, tanto en la población general como en pacientes con DM(6). Frente a la presencia de ERC corresponde conocer su clasificación actual

para encarar las modificaciones del tratamiento de la DM. La clasificación de la enfermedad renal se basa en la evaluación de la función renal y la albuminuria; la primera se evalúa a través de la creatinina sérica y/o las aplicaciones del aclaramiento (*clearance*) de creatinina o del filtrado estimado por fórmula (MDRD 4 abreviada o CKD-EPI en caso de filtrado  $\leq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). La albuminuria debe ser evaluada desde el diagnóstico de la DM tipo 2; su recolección puede ser realizada en muestra aislada de la mañana expresándose en albuminuria/creatininuria (mg/g) o en orina de 24 horas y se debe confirmar con dos muestras patológicas antes de considerarse significativa para ser tratada. De obtener valores normales, solicitar en el seguimiento al menos una vez al año (7). Según la evaluación clínica individualizada del paciente se podrá optar por realizar dicho control con mayor frecuencia. Durante el desarrollo de la ERC, la caída del filtrado glomerular por debajo de 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> se denomina insuficiencia renal (IR), el cual puede clasificarse en estadios 3, 4 o 5. Si se constatan los valores en forma estable por tres meses se considera insuficiencia renal crónica (IRC). En estas etapas progresivamente pueden aparecer otros factores de riesgo adicionales, como alteraciones metabólicas y humorales por la toxicidad urémica, anemia, desequilibrio en el metabolismo fosfocálcico y/o acidosis que repercuten también en la evolución y riesgo de morbimortalidad cardiovasculares(8).

**Tabla 1.** Estadios de clasificación de enfermedad renal e insuficiencia renal

F I L T R A D O	Riesgo relativo por filtrado mL/min/1,73 m <sup>2</sup>			Albuminuria mg/g				
				A1		A2		A3
				Normal 10 Levemente ↑		Moderado ↑↑		Severo ↑↑↑
				<10	10-29	30-299	300-1999	≥2000
ENFERMEDAD RENAL*	G1	Alto	>105					
		Óptimo	90-104					
	G2	Medio	60-89					
INSUFICIENCIA RENAL	G3a	Medio-moderado	45-59					
	G3b	Medio-severo	30-44					
	G4	Severo	15-29					
	G5	Falla renal	<15					

\*ER se denomina a cualquier alteración del sedimento estructural o histológica

Bordó bajo, claro moderado, intermedio alto, oscuro altísimo aumento de riesgo cardiovascular y/o renal

### Tratamiento de la hiperglucemia en enfermedad renal

**Estadios 1-2:** Al igual que en la población general se plantean objetivos de HbA1c <7% para evitar la progresión de las lesiones microvasculares y valores más estrictos de  $\leq 6,5\%$  en caso de pacientes sin complicaciones ni riesgo de hipoglucemia. Se deberá realizar una evaluación individualizada de la presencia de factores de riesgo y/o comorbilidades asociadas, que facilitará una mejor elección del fármaco adecuado para estos pacientes (9).

**Estadios 3-4-5:** no hay estudios aleatorizados, controlados, doble ciego en IRC que sostengan el beneficio del tratamiento intensificado, lo que plantea un debate en la actualidad de cuál es el objetivo por alcanzar en pacientes con ERC. Debemos considerar que las recomendaciones de todas las Sociedades Científicas se basan en la opinión de expertos. Se sugiere individualizar los objetivos de acuerdo con las características y vulnerabilidad del paciente. Múltiples variables modifican el perfil glucémico en pacientes con IRC: cambios metabólicos y hormonales debido a la acumulación de toxinas, factores inflamatorios y estrés oxidativo que aumentan la insulinoresistencia, así como también alteraciones en la secreción de insulina por la variación de los niveles de parathormona o vitamina D o de ambas. Por otra parte, la glucemia puede verse modificada según el tipo de tratamiento sustitutivo instituido (hemodiálisis, peritoneal o los fármacos del trasplante). Además, los pacientes con IRC presentan un mayor riesgo de hipoglucemia por encontrarse disminuida la gluconeogénesis renal y/o el catabolismo de la insulina. Para los pacientes con ERC estadios 3, 4 y 5 se sugiere alcanzar metas de HbA1c <7% minimizando el riesgo de hipoglucemia. Objetivos más conservadores pueden plantearse en pacientes vulnerables, con expectativa de vida corta o alto riesgo de hipoglucemia (10). Otra dificultad que se plantea es el uso de HbA1c para el seguimiento metabólico. La anemia, que puede estar presente en los DM tipo 2 aun con función renal normal que progresa a medida que se instala la IRC, determina una hemoglobina disminuida que, junto con la ferropenia y el uso de eritropoyetina, modifica la correlación entre la glucemia y la hemoglobina

alterando el valor de HbA1c, lo que no permite realizar un seguimiento adecuado con este método. Tampoco está avalado en IRC el uso de fructosamina (11). Por ello se destaca la importancia del automonitoreo para ajustes de tratamiento (12). La IR modifica, además, la farmacocinética y farmacodinamia de algunos fármacos, por lo que abordaremos los cambios que debemos considerar al utilizarlos (13,14).

**Metformina:** se considera el fármaco de primera elección para los pacientes con DM tipo 2 y ERC (15). Se debe contraindicar su uso con un filtrado menor de 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y pero puede emplearse con precaución con filtrados de entre 30 y 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (16,17).

**Tabla 2.** Normas sugeridas por la FDA para el uso de metformina

Estadios renales	Filtrado mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	Dosis (diaria)	Comentarios
3A	45 <600	2000	Evitar si la función renal es inestable
3B**	30 <45	1000	No iniciar Puede continuar su uso Evitar si la función es inestable Realizar seguimiento más estricto
4	15 < 30		No usar
5	< 15		No usar

**Sulfonilurea:** la mayoría de las normas y algoritmos actuales han mantenido las sulfonilureas al reconocer que son agentes de bajo costo y eficaces en la reducción de la glucemia. Sin embargo, se alerta sobre el riesgo de hipoglucemia y, en algunos casos, de un mayor riesgo cardiovascular (18), a pesar de que la NKF habilita el uso de glipizida y gliclazida sin cambios en IRC sin diálisis, aunque debemos considerar el mayor riesgo de hipoglucemia en relación con la caída del filtrado. No todas las sulfonilureas son iguales: la gliclazida presenta menor riesgo de hipoglucemia comparada con otras, pero en caso de no disponer de otra opción la recomendamos preferentemente.

**Glinidas:** ofrecen menor riesgo de hipoglucemia que las sulfonilureas y menor duración de acción, pero son útiles para la hiperglucemia posprandial. Nateglinida es metabolizada por el hígado y un metabolito activo se excreta por riñón; la repaglinida no presenta metabolitos activos. En estadio de IRC, utilizar repaglinida y ajustar la dosis según la respuesta y el riesgo de hipoglucemia.

**Glitazonas:** si bien son fármacos que no requieren ajuste en los pacientes con ERC y no aumentan el riesgo de hipoglucemia, debemos evaluar costo/beneficio a causa de sus efectos adversos como fracturas, retención de líquido y edemas; debe ser utilizada con precaución en pacientes con proteinuria o deterioro del filtrado o en ambos casos, y contraindicada especialmente con riesgo de insuficiencia cardíaca (19).

**Acarbosa:** se elimina un 2% por riñón; se sugiere evitar su uso con filtrado <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Tabla 3.** Indicaciones según estadio renal

Uso de fármacos según estadios de enfermedad renal					
Estadios	1-2	3-A	3B	4	5
Filtrado mL/min/1,73m <sup>2</sup>	260	<60-45	<45-30	<30-15	<15
Metformina					
Gumepirida					
Gubenclamida					
Gucazida					
Gupizida					
Nateglinida					
Repaglinida					
Acarbose					
Proglitazona					

Uso habitual	Sugerimos su uso con precaución con ajuste dosis por seguridad y/o hipoglucemia y/o efectos adversos
Sugerimos no usar por riesgo de hipoglucemia/metabolitos activos/eliminación renal/ efectos adversos aumentado en estos estadios	
Contraindicada	

**Inhibidores DPP-4:** por tratarse de fármacos seguros, sin riesgo de hipoglucemia, pueden ser utilizados en IRC en todos los estadios (20). Tienen un efecto moderado sobre la HbA1c, algunos han demostrado disminuir la albuminuria. Debe considerarse el ajuste de dosis que se excretan por vía urinaria en el caso de la saxagliptina, la vildagliptina y la sitagliptina, no así en el de linagliptina o teneligliptina, que no necesitan ajuste de dosis. Debemos considerar que el estudio CARMELINA realizado con linagliptina incluyó pacientes con IRC constituyendo el estudio con más pacientes en estos estadios y confirmó la eficacia y seguridad de este grupo de fármacos así como la disminución de la albuminuria (21). Todos los estudios con i-DPP4 mostraron efectos neutros de no inferioridad con respecto a los resultados de eventos cardiovasculares y renales.

**Agonistas de GLP1:** liraglutida y dulaglutida son fármacos que han demostrado no solo beneficios cardiovasculares sino también disminución significativa de albuminuria y de algunos compuestos renales. Tanto el estudio LEADER en pacientes con eventos CV previos en su mayoría como el estudio REWIND con dulaglutida en pacientes con factores de riesgo confirmaron estos beneficios (22,23).

**Tabla 4.** Dosis de incretinas según la función renal

Uso de fármacos según estadios de enfermedad renal					
mg/veces/diarias	Estadios Filtrado mL/min/1,73 m <sup>2</sup>				
	1-2	3A	3B	4	5
	≥60	<60-45	<45 a 30	<30 a 15	<15
Sitagliptina (oral)	100 x 1	50 x 1		25 x 1	
Vildagliptina (oral)	50 x 2	50 x 1		50 x 1	
Saxagliptina (oral)	5 x 1	2,5 x 1			
Linagliptina (oral)	5 x 1				
Teneligliptina (oral)	0-40 x 1				
Liraglutida (SC 1 diaria)	0,6-18 mg				
Dulaglutide (SC 1 semanal)	0,75-1,5 mg				

     Uso habitual   
      Sugerimos su uso  
 Ajuste dosis por eliminación renal   
      Contraindicada

Las dosis están expresadas en mg

**Inhibidores de SGLT-2:** este grupo mostró en los estudios EMPA-REG y CANVAS un efecto beneficioso en eventos cardiovasculares, así como en eventos renales tanto sobre la reducción en la caída de filtrado como en la disminución de la albuminuria (24,25). El estudio DECLARE confirmó estos beneficios en pacientes con eventos CV, así como en aquellos con factores de riesgo (26). El estudio CREDENCE evaluó canagliflozina en pacientes con IRC y albuminuria mostrando consistencia en los resultados tanto en eventos CV, en disminución significativa de insuficiencia cardíaca, como en protección renal y disminución de albuminuria, y mostró seguridad también en su uso en este subgrupo de pacientes (27). Resultados tan contundentes plantean la elección de este grupo farmacológico en los pacientes con DM tipo 2 y ERC. Vale aclarar que existen diferencias entre los iSGLT-2 disponibles para su uso en insuficiencia renal en la Argentina. La dapagliflozina está contraindicada con filtrado glomerular <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, la canagliflozina está habilitada para ser usada en estadio 3A ≥ 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y la empagliflozina hasta estadio 3A y 3B, o sea, hasta 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Tabla 5.** Dosis de los inhibidores de los SGLT2 según la función renal

Uso de fármacos según estadios de enfermedad renal					
Dosis mg/diaria	Estadios Filtrado mL/min/1,73 m <sup>2</sup>				
	1-2	3A	3B	4	5
	≥60	<60-45	<45-30	<30-15	<15
Dapagliflozina (oral)	10				
Empagliflozina (oral)	10-25				
Canagliflozina (oral)	300-100	100			

     Uso habitual   
      Sugerimos su uso  
 Ajuste dosis   
      Contraindicada

**Insulina:** en la IRC existen cambios metabólicos que alteran la sensibilidad o el requerimiento de la insulina o ambos. Se debe considerar individualizar el algoritmo glucémico que presente el paciente evitando como primer objetivo el riesgo de hipoglucemia. En caso de hallarse en tratamiento sustitutivo deberán considerarse también las modificaciones que cada uno de los tratamientos genera en el perfil glucémico. Si bien todas las insulinas pueden ser usadas, si no se alcanzan los objetivos terapéuticos se sugiere el uso de análogos por el menor riesgo de hipoglucemia en los pacientes que presenten ese riesgo (Recomendaciones II a).

### Recomendaciones

- En pacientes con IRC estadios 3-4-5 se sugiere HbA1c <7% minimizando el riesgo de hipoglucemia (considerar las condiciones clínicas asociadas a ER que puedan alterar la correcta interpretación de la HbA1c) (**Grado de recomendación IIa, nivel de evidencia C**).
- Debido a las dificultades en la interpretación adecuada de HbA1c en pacientes con IRC se sugiere considerar los valores del automonitoreo glucémico para el ajuste del tratamiento (**Grado de recomendación IIa, nivel de evidencia C**).
- No se recomienda el uso de fructosamina para el seguimiento metabólico (**Grado de recomendación III, nivel de evidencia C**).
- Se debe considerar el uso de i-SGLT2 en pacientes con ECV e IRC estadio 3 debido al impacto sobre la progresión de la ER y la albuminuria (evaluar las recomendaciones locales para el uso de iSGLT-2 de acuerdo con *clearance* de creatinina) (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia A**).
- Se debe considerar el uso de agonistas de los receptores de GLP1 en pacientes con ECV e IRC en estadios 3-4 debido a su impacto predominante sobre la albuminuria (**Grado de recomendación I, nivel de evidencia A**).

### b. Neuropatía autonómica cardíaca

La lesión del sistema nervioso en la persona con DM se considera como la manifestación microangiopática de mayor prevalencia y precocidad de aparición. Debe tenerse presente que la neuropatía diabética no solamente afecta las extremidades de los pacientes, sino que, lesionando el sistema nervioso autónomo, produce compromiso en todos los órganos de la economía. La falta de criterios unificados para su diagnóstico hace difícil establecer su prevalencia, pero se considera que el 90% de las personas con DM pueden tener algún tipo de compromiso neuropático luego de 20 o más años de evolución de la enfermedad(28). La lesión nerviosa en estos pacientes no se limita a la afectación somática; es mucho más amplia y genera la necesidad de buscar alteraciones en el sistema nervioso autónomo (SNA). Las formas sintomáticas de la neuropatía autonómica no son frecuentes pero, debido a las características anatómicas del SNA (fibras amielínicas y de pequeño diámetro), su afectación es temprana en la evolución de la enfermedad(29). Dentro del compromiso autonómico, la afectación cardiovascular, es decir, la neuropatía autonómica cardíaca requiere especial atención(30). Las manifestaciones más frecuentes son la intolerancia al ejercicio por modulación simpática alterada, la frecuencia cardíaca basal elevada con ausencia de variabilidad y los síncope secundarios a la hipotensión ortostática. También se ha asociado la NAC con un mayor riesgo de infarto de miocardio silente y muerte súbita por arritmias malignas. La falta de variabilidad del intervalo RR y el QT prolongado en la NAC son características observables en esta entidad. La hipotensión postural implica un fallo en la vasoconstricción visceral y vascular periférica, que determina afectación del sistema nervioso simpático y NAC severa. Los síntomas pueden estar exacerbados durante las comidas. El diagnóstico de la neuropatía autonómica diabética requiere métodos instrumentales auxiliares de diferente grado de complejidad. Las pruebas que evalúan la variabilidad de la frecuencia cardíaca son el método clásico para el diagnóstico de la neuropatía autonómica cardiovascular parasimpática. Poseen una buena especificidad, sensibilidad y reproducibilidad. Las más estandarizadas son la variación de la frecuencia cardíaca durante la respiración profunda (prueba que presenta especificidad >80%) y la variación del intervalo RR durante la prueba de Valsalva y ante el cambio de decúbito. La valoración de la presión arterial ante los cambios posturales se emplea para evaluar la respuesta que tiene la inervación simpática sobre la regulación de la actividad refleja del sistema cardiovascular(31). Se deben tener presentes variables como hidratación, medicación y arritmias cardiovasculares que pueden modificar los resultados de las pruebas. Otros métodos, como el análisis del intervalo RR en el dominio frecuencia y tiempo y la evaluación de la inervación simpática a través de PET, requieren procedimientos más sofisticados para establecer el diagnóstico. Detectada la NAC, corresponde un tratamiento cuidadoso del paciente. En lo que respecta a su control diabetológico, se buscará evitar las hipoglucemias por su potencial efecto disparador de arritmias y otros eventos coronarios. Existen algunas evidencias de un efecto positivo del ácido alfa lipoico sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca(32). Se deberán dar consejos para evitar maniobras de Valsalva o cambios posturales bruscos. Ante la posibilidad de NAC se sugiere evaluar la presencia de isquemia miocárdica silente.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyörala K, Laakso M. Retinopathy Predicts Cardiovascular Mortality in Type 2 Diabetic Men and Women: Response to Targher et al. *Diabetes Care* 2007;30(6):e52-e52.
2. Sattar N, Rawshani A, Franzén S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks. *Circulation* 2019;139(19):2228-2237
3. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139(16):e840-e878.
4. Li S, Wang J, Zhang B, Li X, Liu Y. Diabetes Mellitus and Cause-Specific Mortality: A Population-Based Study. *Diabetes Metab J*. 2019 ;43(3):319-341.
5. McGurnaghan S, Blackburn LAK, Mocevic E, Haagen Pantou U R, McCrimmon J, Sattar N et al. Research: Complications Cardiovascular disease prevalence and risk factor prevalence in Type 2 DM: a contemporary analysis. *Diabet. Med.* 2019;36: 718-725
6. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for DM and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49(suppl 2):S12-S154
7. American DM Association Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in DM. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S124–S138
8. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12: 2032–2045
9. American DM Association. Glycemic targets: Standards of Medical Care in DM. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl. 1):S61-S70
10. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Mathieu C, Kernan W, Mingrone G et al. Management of hyperglycemia in type 2 DM, 2018. A consensus report by the American DM Association (ADA) and the European Association for the Study of DM (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669–2701
11. Chen HS, Wu TE, Lin HD, Jap TS, Hsiao LC, Lee SH et al. Hemoglobin A(1c) and fructosamine for assessing glycemic control in diabetic patients with CKD stages 3 and 4. *Am J Kidney Dis* 2010;55(5):867-74
12. Roussel R, Lorraine J, Rodriguez A, Salaun-Martin C. Overview of Data Concerning the Safe Use of Antihyperglycemic Medications in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Adv Ther.* 2015;32(11):1029-64
13. Lo C, Toyama T, Wang Y, Lin J, Hirakawa Y, Jun M et al. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;9:CD011798.
14. Perkovic V, Agarwal R, Fioretto P, Hemmelgarn BR, Levin A, Thomas MC et al. Management of patients with DM and CKD: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2016;90(6):1175-1183.
15. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in DM 2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S90-S102
16. Bakris GL, Molitch ME. Should Restrictions Be Relaxed for Metformin Use in Chronic Kidney Disease? Yes, They Should Be Relaxed! What's the Fuss? *Diabetes Care* 2016;39:1287–1291.
17. Kamyar Kalantar-Zadeh, Csaba P Kovessy CP. Should Restrictions Be Relaxed for Metformin Use in Chronic Kidney Disease? No, We Should Never Again Compromise Safety *Diabetes Care* 2016;39:1281-1286
18. Douros A, Dell'Aniello S, Yu OHY, Filion KB, Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas as second line drugs in type 2 DM and the risk of cardiovascular and hypoglycaemic events: population based cohort study. *BMJ* 2018;362:k2693.
19. Lincoff AM1, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 Diabetes Mellitus: a meta-analysis of randomized trials *JAMA* 2007; 298(10):1180-8.
20. Scheen A J, Delanaye P. Review Renal outcomes with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors *Diabetes & Metabolism* 2018; 44:101–111.
21. Hanssen NM, Jandeleit-Dahm KA. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular and renal disease in type 2 DM: What have we learned from the CARMELINA trial? *Diab Vasc Dis Res.* 2019;16(4):303-309
22. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 DM. *N Engl J Med* 2016;375:311-322
23. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 DM (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019 Jul 13;394(10193):121-130
24. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Matthews M et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 DM. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323-34
25. Butler J, Zannad F, Fitchett D, Zinman B, Koitka-Weber A, von Eynatten M et al. Empagliflozin Improves Kidney Outcomes in Patients With or Without Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2019;12(6):e005875
26. Mosenson O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 DM: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(8):606-617.
27. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 DM and Nephropathy. *CREDENCE Trial Investigators. N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-2306
28. Vinik A. Diabetic neuropathies. *Med. Clin. North Am* 2004;88(4):947-949.
29. Rosas Guzmán J, Odriozola A, Davidson JA, Costa Gil J, Fuente G, García de los Ríos M y cols. Guía práctica en el manejo de la polineuropatía diabética. *Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes* 2010;8(Sup.1).
30. Jadzinsky M., Fuente G.: Neuropatía diabética periférica y autonómica. En *Diabetes Mellitus 4ª edición*. Editor: Ruiz M. 2011. Cap. 32:595-612.
31. Lefaucheur JP, Wahab A, Planté-Bordeneuve V, Sène D, Ménard-Lefaucheur I, Rouie D et al. Diagnosis of small fiber neuropathy: A comparative study of five neurophysiological tests. *Neurophysiol Clin* 2015;45(6):445-55.
32. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21(2):114-12.