



TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIANTE EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 E INSUFICIENCIA CARDIACA

OBJETIVO El abordaje del tratamiento en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e insuficiencia cardiaca continúa siendo un reto en atención primaria. El objetivo de este boletín fue revisar la evidencia disponible sobre el tratamiento hipoglucemiante en el paciente con insuficiencia cardiaca y DM2, proponiendo el tratamiento más adecuado.

MÉTODOS Se realizó una búsqueda en Pubmed de guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios observacionales que tuvieran insuficiencia cardiaca y tratamiento de la DM2 en sus descriptores. Se revisó el posicionamiento de los antidiabéticos en las guías y en los estudios de seguridad cardiovascular.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES A la hora de iniciar un tratamiento antidiabético es importante tener en cuenta su seguridad cardiovascular y su eficacia en la prevención de eventos cardiovasculares. La metformina continúa siendo el tratamiento de primera línea en pacientes con DM2 e insuficiencia cardiaca. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) son fármacos seguros a nivel cardiovascular y disminuyen las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. Los análogos del péptido similar al glucagón (GLP-1) pueden ser una alternativa en estos pacientes ya que no incrementan los eventos cardiovasculares ni la mortalidad por todas las causas. Se recomienda tener precaución con los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4) en pacientes con insuficiencia cardiaca y no utilizar saxagliptina. No hay suficiente evidencia que permita obtener conclusiones sobre la seguridad cardiovascular en pacientes tratados con sulfonilureas, glinidas y acarbosa. La terapia insulínica puede considerarse como una alternativa de tratamiento más tardía por el mayor riesgo de complicaciones en estos pacientes. La pioglitazona está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardiaca.

PATRICIA GARCÍA GONZÁLEZ
OIHANE GOÑI ZAMARBIDE
IRATI IRIGOYEN RODRÍGUEZ
NATALIA ALZUETA ISTÚRIZ
MARÍA TERESA ACÍN GERICÓ

Subdirección de Farmacia y Prestaciones
Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea

índice

[Introducción](#)

[Grupos terapéuticos](#)

[Inhibidores SGLT2](#)

[Metformina](#)

[Tiazolidindionas o glitazonas](#)

[Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 o iDPP4](#)

[Sulfonilureas \(glibenclámda, glipizida y glimepirida\)](#)

[Glinidas o meglitinidas \(repaglinida y nateglinida\)](#)

[Inhibidores de la alfa glucosidasa \(acarbosa\)](#)

[Análogos del péptido similar al glucagón \(GLP-1\)](#)

[Terapia insulínica](#)

[Conclusiones](#)

[Elementos a tener en cuenta en la revisión](#)

[Referencias](#)

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una comorbilidad frecuente en pacientes con insuficiencia cardiaca¹.

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (ICFER), insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada (ICFEc) o accidente cerebrovascular. Los eventos cardiovasculares, riesgo de hospitalización y el pronóstico, son peores para los pacientes con DM2 en comparación con los que no la padecen. A pesar de los progresos en la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, cuyo pilar inicial incluye cambios en el estilo de vida, el impacto de la DM2 en el resultado de las enfermedades cardiovasculares sigue siendo considerablemente elevado².

La evidencia disponible indica que el riesgo de complicaciones macrovasculares aumenta con el grado de severidad de la hiperglucemia².

En caso de iniciar o continuar el tratamiento antidiabético de los pacientes con insuficiencia cardiaca, éste debe individualizarse. Se recomienda priorizar los tratamientos antidiabéticos teniendo en cuenta su seguridad cardiovascular y prevención de eventos mayores cardiovasculares².

En los últimos años las guías de práctica clínica de diabetes han incluido algoritmos específicos para los pacientes con insuficiencia cardiaca^{3,4}.

Este boletín tiene como objetivo revisar la evidencia sobre el tema para los distintos grupos de fármacos antidiabéticos, incluyendo el grado de evidencia de las recomendaciones de las guías, y proponer el tratamiento más adecuado para cada grupo de pacientes con DM2 e insuficiencia cardiaca⁵.

Las guías de práctica clínica se han utilizado como fuente de información basada en la evidencia y para describir el marco actual del tratamiento.

Métodos

Se realizó una búsqueda en Pubmed de guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios observacionales que tuvieran insuficiencia cardiaca y tratamiento de la DM2 en sus descriptores. Del grupo de fármacos recomendados se revisó su posicionamiento en las guías, los estudios en pacientes con insuficiencia cardiaca y los estudios de seguridad cardiovascular. Respecto a los nuevos antidiabéticos, gran parte de la información se obtuvo de los ensayos de seguridad

El tratamiento hipoglucemiante es un reto en el paciente con insuficiencia cardiaca

cardiovascular requeridos por la agencia reguladora estadounidense Food and Drug Administration (FDA).

Una de las variables más estudiadas en los ensayos clínicos es la denominada MACE, variable compuesta utilizada en investigación para evaluar los eventos cardiovasculares. Según el número de eventos que englobe se denomina MACE-3P (muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus no mortales) o MACE-4P (cuando también incluye la angina inestable).

GRUPOS TERAPÉUTICOS

Inhibidores SGLT2

Además de reducir los eventos cardiovasculares mayores en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o insuficiencia renal diabética⁶, el grupo de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) ha sido el primer grupo de hipoglucemiantes que ha demostrado reducir el riesgo de insuficiencia cardiaca en pacientes con DM2^{2,7}.

¿Cómo han llegado los iSGLT2 a la posición que se les otorga?

Con el objetivo de cumplir los requerimientos de seguridad cardiovascular a medio plazo exigidos por la FDA se realizaron diferentes ensayos clínicos de no inferioridad. Tras observarse resultados positivos, se han ido desarrollando diferentes ensayos clínicos con el objetivo de comprobar los posibles beneficios en pacientes con insuficiencia cardiaca².

La empagliflozina fue el primer fármaco que mostró, en el estudio EMPA-REG OUTCOME, una disminución en la mortalidad cardiovascular y en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca². En el año 2016 se publicó un número de BIT Navarra donde se analizaba en profundidad el ensayo clínico EMPA-REG OUTCOME. En dicho boletín se analizaron algunos aspectos que cuestionan los métodos y resultados, como la indudable presencia de



Figura 1. Estudios que evalúan la seguridad cardiovascular de los iSGLT2.

2015	2016	2017		2018	2019	2020
		CANVAS	CANVAS-R			
EMPA-REG OUTCOME		PROGRAMA CANVAS			DECLARE-TIMI 58	VERTIS-CV
					CREDENCE	EMPEROR-REDUCED
					DAPA-HF	SOLOIST-WHF

conflictos de interés en las publicaciones principales del ensayo y el acceso a datos confidenciales por parte de empleados del laboratorio entre las diversas enmiendas del protocolo, en las que se realizaban modificaciones de gran repercusión en los resultados y los cambios en el plan estadístico⁸.

Se debe tener en cuenta, que el 100% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos DAPA-HF, EMPEROR-REDUCED y SOLOIST-WHF son pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca, por lo tanto, son pacientes con mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca y muerte cardiovascular que en otros estudios.

Algunos ensayos clínicos, como CANVAS-R y CREDENCE, tenían como objetivo evaluar variables de seguridad renal. Estos datos se pueden consultar en los resultados publicados de los ensayos clínicos y no entraremos a detallarlos en este boletín.

Metanálisis

Un metanálisis reciente, incluye datos de los ensayos clínicos EMPA-REG OUTCOME, programa CANVAS, DECLARE-TIMI 58, CREDENCE y VERTIS-CV, con un total de 46.969 pacientes. Como se puede observar en la Tabla 1, el porcentaje de pacientes con antecedentes de eventos cardiovasculares y de insuficiencia renal difiere entre los ensayos clínicos, pero el porcentaje de pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca es similar, excepto en el caso de VERTIS-CV que es mayor. El 13,8% de los pacientes incluidos en el metanálisis tenían antecedentes de insuficiencia cardiaca¹⁸. El metanálisis estima que el uso de los iSGLT2 se asocia con una disminución en la variable compuesta MACE-3P HR (IC95%)=0,90 (0,85-0,95) $I^2=23,4\%$ y de la variable compuesta por hospitalización por insuficiencia cardiaca y muerte cardiovascular HR=0,78 (0,73-0,84) $I^2=50,6\%$. Cuando se analizan por separado estas dos variables la reducción sigue siendo estadísticamente significativa¹⁸.



Tabla 1. Características principales y perfil de pacientes incluidos en los ensayos clínicos elaborados para evaluar el riesgo cardiovascular.

Tipo de ensayo clínico	Ensayo clínico	Pacientes incluidos	Grupos	Edad (media) DE/ % mujeres	n / tiempo seguimiento	Duración (diabetes media) HbA1c basal	% IC	% Antecedentes CV	HIC por 1.000 pacientes (año en grupo placebo)	Tasa anual de muerte cv/MC por 1.000 pacientes (año grupo placebo)	Comentarios
SEGURIDAD No inferioridad	EMPA-REG OUTCOME (2015) ²⁰	DM2 ECV TFG: 30 mL/min/1,73 m ²	Empagliflozina 10 mg Empagliflozina 25 mg Placebo	63,1 (±8,7) 28,5%	7.020 3,1 años	7-10% (7-9% en naive) media:8,1	10,1%*	>99%	14,5	30,1 (se excluye ictus fatal)	La duración prevista era de 6-8 años para registrar un mínimo de 891 eventos, los eventos se alcanzaron mucho antes de lo esperado.
	PROGRAMA CANVAS (CANVAS y CANVAS-R) (2017) ²¹	DM2 ECV/factores de riesgo TFG: 30 mL/min/1,73 m ² Los pacientes con IC NYHA-IV están excluidos	Canagliflozina 100 mg Canagliflozina 300 mg Placebo	63,3 (±8,3) 35,8%	10.142 2,4 años	13,5 años 7-10,5% (media: 8,2%)	14,40%	65,6%	8,7	20,8	El 71,4% aumentaron a canagliflozina 300 mg.
	DECLARE-TIMI 58 (2018) ²²	DM2 ECV/factores de riesgo Excluidos NYHA-IV	Dapagliflozina 10 mg Placebo	63,9 (±6,8) 37,4%	17.160 4,2 años	11 años 6,5-11,9% media: 8,3	10% 3,9% ICFe [†] (FE=45%)	40,6%	8,5	14,7	Inicialmente el ensayo clínico fue diseñado con el único objetivo principal de seguridad MACE-3P, tras los resultados de EMPA-REG OUTCOME se incluyeron la variable de eficacia MACE-3P y muerte cv+hospitalización IC como objetivos principales.
	VERTIS-CV (2020) ²³	DM2 ECV TFG: 30 mL/min/1,73 m ² NYHA-IV excluidos TFG: 20 mL/min/1,73 m ²	Ertugliflozina 5 mg Ertugliflozina 15 mg Placebo	64,4 (±8)	8.268 3,5 años	13 años 7-10,5% media: 8,2%	23,7%	100%	11	27	Ensayo conducido por eventos.
EFICACIA Superioridad	CREDENCE (2019) ²⁴	DM2 IRC con albuminuria TFG: 30 mL/min/1,73 m ² Excluidos NYHA-IV	Canagliflozina 100 mg Placebo	63 (±9,2) 33,9%	4.401 2,6 años	15,8 años 6,5-12% (media: 8,3%)	14,80%	50,4%	25,3	45,4	Solo se empleó la dosis de 100mg, aunque con TFG: 60 mL/min/1,73 m ² se puede 300 mg/día.
	DAPA-HF (2019) ²⁵	Con y sin DM2 ICFe: FE: 40% NYHA-II-IV	Dapagliflozina 10 mg (reducción a 5 mg en algunos casos) Placebo	66,2 (±11) 23,4%	4.744 1,8 años	42% tenían DM2+ 3% nuevo diagnóstico de DM2	100%	-	En total: 98,3 pacientes-año Diabéticos: 122,5 No diabéticos: 79,7	En total: 153 Diabéticos: 190,9 No diabéticos: 124	La mayoría de los pacientes incluidos NYHA-II(67,7% con dapagliflozina), NYHA-IV solo el 0,8% con dapagliflozina. Se excluyen pacientes con IC descompensada en las 4 semanas previas entre otros.
	EMPEROR-REDUCED (2020) ²⁶	Con y sin DM2 IC todos FE: 40%	Empagliflozina 10 mg Placebo	Empagliflozina: 67,2 (±10,8) Placebo: 66,5 (±11,2)	3.730 1,3 años	Diabetes el 49,8%	100% 73% FEvs:30%	-	155	210	Ensayo conducido por eventos.
	SOLOIST-WHF (2020) ²⁷	DM2 TFG: 30 mL/min/1,73 m ²	Sotagliflozina 200 g (o 400 mg) Placebo	Mediana: 70años 33,7%	1.222 8,2 meses	Mediana HbA1c: 7,1%	100%	-	-	-	Ensayo específico en pacientes con DM2 que han ingresado por insuficiencia cardiaca recientemente. Se suspendió de manera temprana y se modificó el objetivo primario por falta de financiación.

DM2 Diabetes Mellitus 2. ECV Enfermedad cardiovascular. TFG Tasa filtrado glomerular. DE Desviación estándar. CV Cardiovascular. IC Insuficiencia cardiaca. HIC Hospitalización por insuficiencia cardiaca. IR Insuficiencia renal. MACE-3P Variable compuesta por muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus no mortales. FE Fracción de eyección. ICFe Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.



Tabla 2. Resultados de los ensayos clínicos.

	MACE-3P HR (IC95%)	Muerte CV + hospitalización IC HR (IC95%) (Se excluye ictus fatal)	Hospitalización por IC HR (IC95%)	Muerte por causa CV HR (IC95%)	Muerte por cualquier causa HR (IC95%)	Otros resultados de interés HR (IC95%)	Comentarios
EMPAREG-OUTCOME ¹⁰	0,86 (0,74-0,99)	0,66(0,55-0,79) (Se excluye ictus fatal)	0,65 (0,50-0,85)	0,62 (0,49-0,77)	0,68 (0,57-0,82)	MACE+hospitalización por angina inestable: 0,89 (0,78-1,01)	Los beneficios de la variable principal se deben a la disminución en la muerte cardiovascular. Para alcanzar la significación estadística en el análisis secundario de superioridad se combinaron las dos dosis, se descartó IM silente de la variable principal y se consideraron muerte cv las muertes de origen desconocido. Con 692 eventos no se alcanzaba la significación estadística en superioridad, subieron a 772 eventos. No diferencias estadísticamente significativas en ictus o infarto no fatal.
PROGRAMA CANVAS ¹¹	0,86 (0,75-0,97)	0,78 (0,67-0,91)	0,67 (0,52-0,87)	0,87 (0,72-1,06)	0,87 (0,74-1,01)	Hospitalización por IC o IC fatal: 0,70 (0,55-0,89)	Ninguna de las variables que forman la variable primaria compuesta consiguieron por separado significación estadística. Por separado CANVAS y CANVAS-R la variable compuesta tampoco.
DECLARE-TIMI 58 (2019) ¹²	0,93 (0,84-1,03)	0,83 (0,73-0,95)	0,73 (0,61-0,88)	0,98 (0,82-1,17)	0,93 (0,82-1,04)		Los beneficios son principalmente a nivel de disminución de hospitalización por IC.
VERTIS-CV ¹³	0,97 (0,85-1,11)	0,88 (0,75-1,03)	0,70 (0,54-0,90)	0,92 (0,77-1,11)	0,93 (0,80-1,08)		Variable principal no inferioridad, variables secundarias superioridad. Test jerárquico, segunda variable principal no estadísticamente significativa (muerte CV+hospitalización IC).
CREDESCENCE (2019) ¹⁴	0,80 (0,67-0,95)	0,69 (0,57-0,83)	0,61 (0,47-0,80)	0,83 (0,68-1,02)	0,78 (0,61-1,00)	Muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus u hospitalización por insuficiencia cardiaca o por angina inestable: 0,74 (0,63-0,86)	El ensayo clínico finalizó antes de lo previsto debido a que se cumplieron los criterios de eficacia pre-especificados para finalizar el ensayo.
DAPA-HF (2019) ¹⁵		0,75 (0,65-0,85)	0,70 (0,59-0,83)	0,82 (0,69-0,98)	0,83 (0,71-0,97)	Empeoramiento IC+ muerte CV: 0,74 (0,65-0,85)	El 67,7% con dapagliflozina y 67,4% en el grupo placebo tenían NYHA-II y solamente el 0,8 y 1% respectivamente. NYHA-IV Solo se analiza como subgrupo pacientes con DM2 en la variable principal siendo en los diabéticos: HR (IC95%)=0,75(0,63-0,90).
EMPEROR-REDUCED ¹⁶		0,75 (0,65-0,86)	0,70 (0,58-0,85)	0,92(0,75-1,12)	0,92 (0,77-1,10)	Hasta primera hospitalización por IC: 0,69 (0,59-0,81)	Los datos son referentes a todos los pacientes (con y sin DM2). Solo se analiza como subgrupo pacientes con DM2 en la variable principal siendo en los diabéticos: HR (IC95%)=0,72(0,60-0,87).
SOLOIST-WHF (2020) ¹⁷		0,67 (0,52-0,85)*	0,64 (0,49-0,83)*	0,84 (0,58-1,22)			(*) Hospitalización por insuficiencia cardiaca incluye también las visitas a urgencias por IC que no requieren hospitalización.

Variable principal del estudio. Variables secundarias del estudio. **MACE-3P** Variable compuesta por muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus no mortales. **DM2** Diabetes Mellitus 2. **CV** Cardiovascular. **IM** Infarto de miocardio. **IC** Insuficiencia cardiaca.



Otro metanálisis más antiguo¹⁹, sin los datos de VERTIS-CV, muestra los siguientes resultados: MACE-3P HR=0,88 (0,82-0,94) I²=0% y hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca HR=0,68 (0,60-0,76) I²=0%.

¿La reducción de eventos relacionados con insuficiencia cardiaca se da también en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca?

Los resultados de los ensayos clínicos DAPA-HF¹⁵ y EMPEROR-Reduced¹⁶ son los que mejor reflejan los beneficios de los iSGLT2 en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca.

En el resto de ensayos clínicos y en los dos metanálisis, no se ha encontrado interacción cuando se han analizado como subgrupos diferentes la presencia de antecedentes de insuficiencia cardiaca (sí/no). Por lo tanto, con los datos disponibles, parece que el beneficio se obtiene en ambos grupos de pacientes.

Para conocer si existe significación estadística según la presencia de antecedentes de insuficiencia cardiaca, se ha utilizado la calculadora de subgrupos Joaquin Primo²⁰.

En el caso del estudio VERTIS-CV, aunque no se observa interacción en el análisis por subgrupos, llama la aten-

ción que teniendo en cuenta que la variable principal se estudió como no inferioridad aceptando que el límite superior del IC95% del HR fuera 1,3, en el grupo de pacientes con insuficiencia cardiaca, no se cumplió la no inferioridad de ertugliflozina respecto a placebo¹³.

¿Dónde tienen un efecto más favorable: en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada (ICFEc) o insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (ICFER)?

En el ensayo clínico DECLARE-TIMI 58, que medía la fracción de eyección previa a la aleatorización, cuando se analizaron como subgrupos pre-especificados los pacientes con ICFEc y ICFER, considerando ICFER cuando la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEvi) <45%, se observó interacción obteniendo un mayor beneficio los pacientes con ICFER en las variables de muerte cardiovascular, mortalidad por cualquier causa y en la variable compuesta por muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardiaca²².

Sin embargo, en el programa CANVAS, se anotaba la fracción de eyección como conservada o reducida (FEvi <50%) en el momento del evento de la insuficiencia cardiaca y no se observaron diferencias significativas entre ambos subgrupos²³.

Tabla 3. Resultados de los ensayos clínicos por subgrupos de pacientes (antecedentes de insuficiencia cardiaca).

	Variable	Con IC HR (IC95%)	Sin IC HR (IC95%)	¿Diferencia significativa?
PROGRAMA CANVAS ¹¹	n	1.461	8.681	
	MACE-3P	0,80 (0,61-1,05)	0,87 (0,76-1,01)	No
DECLARE-TIMI 58 ¹²	n	1.724	15.436	
	MACE-3P	1,01 (0,81-1,27)	0,92 (0,82-1,02)	No
	Muerte CV+ HIC	0,79(0,63-0,99)	0,84 (0,72-0,99)	No
EMPAREG-OUTCOME ²¹	n	709	6.311	
	HIC o muerte CV	0,72 (0,50-1,04)	0,63 (0,51-0,78)	No
	HIC	0,75 (0,48-1,19)	0,59 (0,43-0,82)	No
	Muerte CV	0,71 (0,43-1,16)	0,60 (0,47-0,77)	No
VERTIS-CV ¹³	n	1.958	6.288	
	MACE -3P	1,05 (0,82-1,35)	0,95 (0,81-1,11)	No
	Muerte CV+HIC	0,85 (0,66-1,09)	0,91 (0,75-1,11)	No

Tabla 4. Resultados de los metanálisis por subgrupos de pacientes (antecedentes de insuficiencia cardiaca).

	Antecedentes IC	MACE -3P HR (IC95%)	HIC+muerte CV HR (IC95%)
McGuire et al ¹⁸	Si	0,95 (0,83-1,08)	0,75 (0,66-0,86)
	No	0,90 (0,84-0,96)	0,82 (0,74-0,90)
	¿Diferencia significativa?	No	No
Arnott et al ¹⁹	Si	0,92(0,79-1,08)	0,73(0,63-0,84)
	No	0,88(0,81-0,95)	0,76(0,69-0,84)
	¿Diferencia significativa?	No	No

IC Insuficiencia cardiaca.

CV Cardiovascular.

HIC Hospitalización por insuficiencia cardiaca.

MACE-3P Variable compuesta por muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus no mortales.

En EMPAREG-OUTCOME no lo diferenciaban. En VERTIS-CV y EMPEROR-Reduced solo se incluyeron pacientes con fracción de eyección igual o menor a 40% y DAPA-HF todos por debajo de 40%. Actualmente se están realizando en ensayos clínicos como EMPEROR-Preserved y DELIVER, en pacientes con fracción de eyección conservada.

¿Son aplicables estos datos a todos los grados NYHA?

En el estudio DAPA-HF se observó que la diferencia entre dapagliflozina y placebo en la variable principal compuesta (empeoramiento insuficiencia cardiaca y muerte cardiovascular) fue estadísticamente significativa en NYHA-II HR=0,63 (0,52-0,75) pero no para NYHA III-IV

HR=0,90 (0,74-1,09), observándose una interacción entre estos dos subgrupos pre-especificados. Hay que tener en cuenta que el 67,7% con dapagliflozina y el 67,4% en el grupo placebo tenían NYHA-II y solamente el 0,8 y 1% respectivamente, NYHA-IV¹⁵.

¿Cuáles son los aspectos más destacables sobre la seguridad de los iSGLT2?

Se debe vigilar el riesgo de depleción del volumen intravascular de los iSGLT2, algo especialmente importante en los pacientes con insuficiencia cardiaca, debido a que frecuentemente están en tratamiento con diuréticos. Se debe considerar y monitorizar el riesgo de cetoacidosis



diabética²⁴ y el riesgo de infecciones. Se han notificado casos post-comercialización de fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier), acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal²⁵.

A fecha de 1 de marzo de 2021 hay registrados en la base de datos nacional FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de sospechas de Reacciones Adversas) 8 casos de gangrena de Fournier con canagliflozina como fármaco sospechoso, 6 casos con dapagliflozina y 4 con empagliflozina, ningún caso notificado con ertugliflozina.

Aunque la FDA recientemente (08/2020) ha decidido retirar la advertencia del riesgo de amputación con canagliflozina por concluir que el riesgo de amputación es menor que el descrito anteriormente, especialmente cuando se monitoriza²⁶, es necesario aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo y vigilarlo estrechamente²⁵. En Europa, el único principio activo que mantiene seguimiento adicional es la ertugliflozina.

¿Y en los pacientes que además presenten insuficiencia renal?

En la mayoría de los ensayos clínicos, se excluyen los pacientes con filtrados glomerulares menores a 30 mL/min/1,73 m². Las fichas técnicas de empagliflozina, dapagliflozina y ertugliflozina, no recomiendan iniciar tratamiento con aclaramiento de creatinina menor de 60 mL/min/1,73 m² y una vez iniciado, suspender si desciende por debajo de 45 mL/min/1,73 m² debido a que la eficacia hipoglucemiante es menor en estos casos y por el riesgo de depleción de volumen. En el caso de canagliflozina, se recomienda ajustar la dosis en insuficiencia renal leve-moderada y no iniciar tratamiento con aclaramientos inferiores a 30 mL/min/1,73 m².

Los resultados del último metanálisis publicado¹⁸, no nos permiten confirmar el efecto beneficioso en los pacientes con insuficiencia renal.

Los iSGLT2 son seguros a nivel cardiovascular y disminuyen las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca

Conclusiones

Los principales beneficios observados son a nivel de hospitalización por insuficiencia cardiaca, ya que, para el resto de variables, en la mayoría de casos, se obtiene la significación estadística solo cuando se analiza en variables compuestas.

Hay que tener en cuenta, que en la mayoría de ensayos clínicos se excluía el perfil de pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada (NYHA-IV) que, además, habitualmente, presentan insuficiencia renal crónica.



Se observa un beneficio a nivel de hospitalización por insuficiencia cardiaca.
 Reducción del peso.



Efectos adversos:
 Infecciones graves, amputaciones, cetoacidosis diabética.
 Depleción de volumen-interacción con diuréticos del asa.



Tabla 5. Resultados por subgrupo de pacientes según tasas de filtrado glomerular en el último metanálisis¹⁸.

	MACE-3P HR (IC95%)	HIC+muerte CV HR (IC95%)
TFG≥90mL/min/1,73m ²	0,94 (0,86-1,05)	1,02 (0,84-1,24)
TFG=60-89 mL/min/1,73m ²	0,92(0,85-1,00)	0,82 (0,71-0,95)
TFG<60mL/min/1,73m ²	0,89 (0,78-1,01)	0,77 (0,62-0,95)

CV Cardiovascular. **MACE-3P** Variable compuesta por muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus no mortales. **TFG** Tasa de filtrado glomerular. **HIC** Hospitalización por insuficiencia cardiaca.

Metformina

¿Cómo la posicionan las guías?

En pacientes con DM2 e insuficiencia cardiaca estable, la metformina puede utilizarse para reducir la glucemia si la tasa de filtración glomerular estimada es mayor de 30 mL/min/1,73 m², pero debe evitarse en pacientes inestables u hospitalizados con insuficiencia cardiaca. Grado de evidencia B²⁷ (grado de evidencia basado en estudios de cohortes, cohortes prospectivos, metanálisis de estudios de cohortes y casos y controles).

Este fármaco es el antidiabético más utilizado y continúa siendo el fármaco de primera línea en el tratamiento de la DM2. Puede utilizarse en monoterapia o en terapia combinada con otros antidiabéticos. Sin embargo, una reciente revisión Cochrane concluye que no hay una evidencia clara de si la monoterapia con metformina en comparación con ninguna intervención, placebo, dieta u otros fármacos antidiabéticos (sulfonilureas en la mayoría de los casos) tiene algún beneficio en resultados como mortalidad por todas las causas, acontecimientos adversos graves, calidad de vida relacionada con la salud o complicaciones macrovasculares o microvasculares. En los pacientes en tratamiento con metformina se notificaron menos episodios de hipoglucemia grave en comparación con sulfonilureas²⁸.

En pacientes con insuficiencia cardiaca, su uso estuvo contraindicado debido fundamentalmente a su riesgo asociado de acidosis láctica⁷.

¿La metformina podría asociarse con un mayor riesgo de acidosis láctica?

El efecto adverso más grave, aunque muy poco frecuente, es la acidosis láctica, que se caracteriza por disnea, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma²⁹.

La incidencia de acidosis láctica en los pacientes en tratamiento con metformina varía según los estudios, de 3 a 10 por cada 100.000 pacientes/año a 10 años³⁰. Sin embargo, una revisión Cochrane concluyó que no había evidencia de que la metformina estuviese asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, o con mayores niveles de lactato, en comparación con otros tratamientos hipoglucemiantes³¹. Los estudios de los que parte esta revisión excluían los pacientes con patologías cardiovasculares.

Este efecto adverso puede producirse con mayor frecuencia en pacientes con insuficiencia renal, enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia^{32,33}.

La metformina es el tratamiento de primera línea

¿Cuál es la evidencia en insuficiencia cardiaca?

Datos posteriores derivados de estudios observacionales de pacientes con DM2 e insuficiencia cardiaca sugerían que los pacientes tratados con metformina tenían mejores resultados que los pacientes tratados con otros antidiabéticos^{7,34-36}.

Un metanálisis de nueve estudios de cohortes de 34.000 pacientes con insuficiencia cardiaca y DM2, analizó la morbi-mortalidad de los pacientes tratados con metformina en comparación con el grupo control (la mayoría de pacientes de este grupo fueron tratados con sulfonilureas)³⁴. La metformina se asoció con disminución de la mortalidad en un 23% vs. 37% riesgo relativo (RR) ajustado=0,80 (0,74-0,87). También se asoció con una reducción de la hospitalización por cualquier causa en un 35% vs. 64% [RR ajustado=0,93 (0,89-0,98)] en los pacientes en tratamiento con metformina en comparación con el grupo control. Se desconoce el mecanismo por el que se produce esta cardioprotección². No se encontraron diferencias de mortalidad en función de la fracción de eyección³⁴.

Una revisión sistemática publicada en 2017, basada en 17 estudios observacionales, en los que se analizaba el uso de metformina vs. sulfonilureas (en la mayoría de los casos), en pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica de moderada a grave, insuficiencia cardiaca congestiva o enfermedad hepática crónica con insuficiencia hepática concluía que el uso de metformina se asociaba con una reducción de la mortalidad por todas las causas en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva HR=0,78 (0,71-0,87). Además, su uso no incrementó la mortalidad cardiovascular y se observó una reducción de la readmisión de pacientes con insuficiencia cardiaca HR= 0,87 (0,78-0,97)³⁷.

En base a estos hallazgos, la FDA eliminó esta restricción de uso en insuficiencia cardiaca de la ficha técnica del fármaco en 2006³⁸. En España, de acuerdo a las recomendaciones establecidas en la ficha técnica, el uso de metformina está contraindicado en acidosis metabólica aguda (acidosis láctica, cetoacidosis diabética), precoma diabético, insuficiencia renal grave y enfermedad que puede provocar hipoxia tisular especialmente enfermedad aguda o empeoramiento de una enfermedad crónica como: insuficiencia cardiaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock³³.



Conclusiones



La metformina es el tratamiento de primera línea en DM2 e insuficiencia cardiaca.

Puede utilizarse en pacientes con insuficiencia cardiaca estable.



Se debe suspender en episodios de reagudización de la insuficiencia cardiaca, en insuficiencia cardiaca inestable y en alteraciones metabólicas.

Se recomienda monitorizar la función renal.

Debe evitarse en tasa de filtración glomerular <30 mL/min/1,73 m².

Tiazolidindionas o glitazonas

¿Cómo lo posicionan las guías?

Actualmente en nuestro país, la pioglitazona es la única tiazolidindiona comercializada debido a la retirada de rosiglitazona del mercado en 2010 por relacionarse con un aumento de infarto agudo de miocardio³⁹.

En pacientes con DM2 e insuficiencia cardiaca establecida se debe evitar el uso de pioglitazona debido al aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca y perfil de efectos adversos. Se podría utilizar como última alternativa terapéutica a dosis bajas en pacientes con DM2 y otras enfermedades cardiovasculares²⁷.

¿Cuál es la evidencia?

El ensayo PROactive comparaba pioglitazona vs placebo en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular previa, excluyendo insuficiencia cardiaca. No se encontraron diferencias significativas en la variable principal combinada (muerte por todas las causas, infarto de miocardio no fatal, accidente cardiovascular, síndrome coronario agudo, intervención endovascular o quirúrgica de arterias coronarias o de extremidades inferiores y amputación por encima del tobillo)⁴⁰. Sin embargo, los autores concluyen que pioglitazona reduce las complicaciones macrovasculares basándose en las diferencias significativas que encuentran en una variable secundaria combinada (muerte, infarto de miocardio no fatal y accidente cardiovascular) $HR=0,84$ (0,72-0,98) que no habían descrito en el protocolo del estudio⁴¹. En cuanto a las variables de seguridad, se observó un aumento significativo de insuficiencia cardiaca, incidencia de edema y aumento de peso en el grupo tratado con pioglitazona.

Se han publicado otros ensayos clínicos que intentan aclarar la relación de pioglitazona y el riesgo cardiovascular. Entre ellos están los ensayos IRIS y TOSCA.IT.

El ensayo IRIS⁴² comparó pioglitazona con placebo en pacientes con resistencia a la insulina pero sin DM2 que habían sufrido un ictus isquémico o un accidente isquémico transitorio reciente. Se demostró que pioglitazona reducía el riesgo de eventos cardiovasculares contemplados en la variable principal combinada (ictus, infarto agudo de miocardio, hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca) $HR=0,78$ (0,65-0,93) respecto a placebo. Sin embargo, no se encontraron diferencias en el riesgo de insuficiencia cardiaca, ni en el riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.

El ensayo TOSCA.IT⁴³ comparó pioglitazona con sulfonilureas asociados al tratamiento con metformina en pacientes con DM2. En este estudio solo el 11% de los pacientes presentaban algún antecedente de enfermedad cardiovascular, excluyendo insuficiencia cardiaca. Fue interrumpido precozmente porque en el análisis intermedio a los 57,3 meses no encontraron diferencias significativas en la variable principal combinada (muerte por cualquier causa, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal o revascularización coronaria urgente). Tampoco se encontraron diferencias significativas en el riesgo de insuficiencia cardiaca.

Conclusiones

Las diferencias en las características basales de los pacientes, los diseños, las variables principales y las distintas duraciones de los ensayos hacen que sea muy difícil sacar conclusiones conjuntas de los ensayos presentados.

No hay estudios específicos con pioglitazona en pacientes con DM2 e insuficiencia cardiaca.

La pioglitazona está contraindicada en pacientes con DM2 e insuficiencia cardiaca en todos los grados de la NYHA I-IV.



Contraindicadas en insuficiencia cardiaca.

También en cáncer de vejiga, hematuria macroscópica no filiada, insuficiencia hepática y cetoacidosis diabética.

Efectos adversos importantes: edemas, aumento de peso, fracturas.



Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 o iDPP4

¿Cómo los posicionan las guías?

En la actualidad, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP4) se posicionan entre las opciones de tercera línea para el tratamiento de la DM2 en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o insuficiencia cardiaca justificando que, hay otras opciones terapéuticas con un balance beneficio riesgo mejor para este tipo de pacientes. Por lo tanto, solo se contempla el uso de iDPP4 en caso de no conseguir el objetivo terapéutico con los tratamientos recomendados (iSGLT2 y análogos de GLP-1) y se necesita una intensificación de la terapia antidiabética o los pacientes ya no toleran estos tratamientos^{27,44}.

¿Cuál es la evidencia?

Se han llevado a cabo cinco estudios de seguridad cardiovascular que comparan frente a placebo la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular, tal y como exigen las agencias reguladoras. En cuatro de estos estudios la variable principal es la variable combinada MACE que engloba muerte cardiovascular, infarto no mortal e ictus no mortal, pero no incluye la tasa de hospitalización por insuficiencia cardiaca.

A pesar de que los resultados de los estudios SAVOR-TIMI 35⁴⁵, EXAMINE⁴⁶, TECOS⁴⁷ y CARMELINA⁴⁸ fueron uniformes en la variable principal MACE, las tasas de hospitalización por insuficiencia cardiaca fueron diferentes para cada fármaco. Se realizaron análisis post-hoc de los estudios de seguridad cardiovascular para intentar comprender si los iDPP4 aumentaban el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca o mostraban diferencias dentro del grupo sin resultados concluyentes.

En el estudio SAVOR-TIMI 53 con saxagliptina, se observó un incremento en la incidencia de hospitalización por insuficiencia cardiaca, con respecto a placebo (3,5% vs. 2,8%) HR=1,27(1,07-1,51)⁴⁵. En un análisis post-hoc de este estudio se observó que el mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca se daba en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal (con tasas de filtración glomerular estimada <60 mL/min/1,73 m²) y niveles más altos de péptido natriurético tipo B⁴⁹.

En los estudios EXAMINE con alogliptina, TECOS con sitagliptina y CARMELINA con linagliptina no se observaron diferencias significativas en la tasa de hospitalización por insuficiencia cardiaca respecto a placebo.

En el estudio VIVID⁵⁰ se demostró la no inferioridad de vildagliptina respecto a placebo en el cambio de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEvi) en pa-

cientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida. No se evaluó directamente la tasa de hospitalización por insuficiencia cardiaca y no se pudieron extraer conclusiones de las variables secundarias medidas por falta de potencia estadística y corta duración del estudio.

En el estudio CAROLINE⁵¹ de seguridad cardiovascular que compara linagliptina con glimepirida, no se encontraron diferencias significativas en la variable principal MACE ni en la tasa de hospitalización por insuficiencia cardiaca.

Conclusión

Los iDPP4 mostraron su seguridad al no incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, pero sin demostrar ningún beneficio cardiovascular.

El análisis conjunto de estos estudios ha indicado un pequeño aumento, tanto en términos relativos como absolutos, del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca que reciben estos fármacos⁵². Pero estos resultados puede que tengan que ver con el mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca asociado a saxagliptina. Con la evidencia disponible no podemos saber si es un efecto de clase o no de los iDPP4⁵³.

Se necesitan más estudios para determinar las causas de estas discrepancias en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca con los diferentes iDPP4. Actualmente está en marcha el estudio MEASURE-HF, que evalúa los efectos de saxagliptina, sitagliptina y placebo en pacientes con DM2 e insuficiencia cardiaca e incluye una evaluación detallada del tamaño y función ventricular izquierda mediante técnicas de imagen.

En vista de estos resultados, no se puede concluir que los iDPP4 sean recomendables en pacientes con insuficiencia cardiaca. De hecho, parece que el balance se inclina más hacia el riesgo que hacia el beneficio, por lo que, se debe tener especial precaución en este tipo de pacientes.

La Sociedad Europea de Cardiología en un documento de posicionamiento⁵⁴ también recomienda tener precaución con estos fármacos en pacientes con insuficiencia cardiaca y no utilizar saxagliptina.



No incrementan el riesgo de eventos cardiovasculares mayores frente a placebo.



Saxagliptina aumenta el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca. No hay suficiente evidencia para saber si es un efecto de clase.



Tabla 6. Ensayos de seguridad cardiovascular de los iDPP4, características de la población y resultados variables principales.

Fármaco Ensayo (Año)	Comparador	Población	N	Pacientes con historia de ECV (%)	Tiempo de seguimiento (media o mediana)	Variante principal	Impacto en variable principal HR (IC95%)	Impacto en la tasa de HIC HR (IC95%)	Comentarios
Saxagliptina SAVOR-TIMI53 (2013)	Placebo	ECV o alto riesgo CV	16.492	13	2,1 años	MACE-3P	No inferior 1,00 (0,89-1,12)	↑ riesgo 1,27 (1,07-1,51)	↑ riesgo de HIC en pacientes con IC, IRC y niveles elevados de PNB.
Alogliptina EXAMINE (2013)	Placebo	Síndrome coronario agudo reciente	5.380	28	1,5 años	MACE-3P	No inferior 0,96 (*-1,16)	No diferencias 1,07 (0,79-1,46)	
Sitagliptina TECOS (2015)	Placebo	Antecedentes de ECV	14.724	18	3,0 años	MACE-4P	No inferior 0,98 (0,89-1,08)	No diferencias 1,00 (0,83-1,20)	
Linagliptina CARMELINA (2018)	Placebo	Eventos CV previos y distintos grados IR	6.979	27	2,2 años	MACE-3P	No inferior 1,02 (0,89-1,17)	No diferencias 0,90 (0,74-1,08)	
Linagliptina CAROLINE (2019)	Glimepirida	ECV o alto riesgo CV	6.033	42	6,3 años	MACE-3P	No inferior 0,98 (0,84-1,14)	No diferencias 1,21 (0,92-1,59)	
Vildagliptina VIVID (2012)	Placebo	IC con FEVr	254	-	1,0 años	Cambios en FEVi	No inferior 0,62 (2,21-3,44)	No valorable	

IC Insuficiencia cardiaca. **ECV** Enfermedad cardiovascular. **CV** Cardiovascular. **IR** Insuficiencia renal. **FEVr** Fracción de eyección ventricular reducida. **FEVi** Fracción de eyección ventricular izquierda. **MACE-3P** Variable principal compuesta por muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus no mortales. **MACE-4P** Variable principal compuesta por muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus y angina inestable. **IM** Infarto de miocardio. (*) No especificado en el estudio. **PNB** Péptido natriurético tipo B.



Tabla 7. Efecto de los iDPP4 en los principales eventos cardiovasculares mayores evaluados en los ensayos de seguridad cardiovascular.

	MACE-3P	Muerte CV	IM	ICTUS	HIC
IDPP4	↔	↔	↔	↔	↑ RIESGO Saxagliptina
Saxagliptina	↔	↔	↔	↔	↔
Alogliptina	↔	↔	↔	↔	↔
Sitagliptina	↔	↔	↔	↔	↔
Linagliptina	↔	↔	↔	↔	↔
Vildagliptina	↔	↔	↔	↔	↔



Sulfonilureas (glibenclamida, glipizida y glimepirida)

Las sulfonilureas pueden producir hipoglucemia (sobre todo nocturna) y aumento de peso.

¿Cómo las posicionan las guías?

Las sulfonilureas se consideran como uno de los grupos de tercera elección cuando existen factores de riesgo cardiovascular elevados, pacientes con insuficiencia renal crónica o insuficiencia cardiaca y preferentemente se recomienda glimepirida por un menor riesgo de hipoglucemia y por un perfil de seguridad cardiovascular similar a los iDPP4²³. También son la última opción si existe riesgo de hipoglucemia o se quiere reducir peso. Únicamente se consideran cuando la hemoglobina glicosilada (HbA1c), se encuentra por encima del objetivo (en un rango entre un 1,5-2% superior) y no hay factores de riesgo cardiovascular, insuficiencia renal crónica o insuficiencia cardiaca¹.

Hay que considerar que la hipoglucemia grave puede producir arritmias, eventos isquémicos o accidentes cerebrovasculares y se asocia a un incremento de la mortalidad⁵⁵. El riesgo de hipoglucemia por sulfonilureas es mayor cuanto peor es la función renal del paciente⁵⁶ y no se recomiendan en pacientes con TFG < 30 mL/min/1,73 m².

¿Cuál es la evidencia?

En 2016 una revisión sistemática analizó la asociación entre el tratamiento con sulfonilureas y la mortalidad cardiovascular por todas las causas. Se incluyeron ensayos clínicos de al menos 52 semanas de duración donde las sulfonilureas se comparaban con placebo o con un comparador activo. Las sulfonilureas no se asociaron con muerte por todas las causas o mortalidad cardiovascular. Tampoco se asoció con un riesgo incrementado de infarto agudo de miocardio o ictus⁵⁷.

En 2017 una revisión de 23 ensayos clínicos aleatorizados de diferentes antidiabéticos frente a placebo en pacientes con DM2 concluyó que los resultados para sulfonilureas fueron contradictorios en la mejora de los resultados cardiovasculares⁵⁸.

En 2020 se ha hecho una revisión sistemática de 232 metanálisis evaluando 10 grupos diferentes de antidiabéticos. Seis fármacos están asociados a un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular, entre ellos glimepirida con infarto agudo de miocardio RR= 2,01 (1,02-3,98)⁵⁹.

Ensayos frente a placebo

En un ensayo se aleatorizaron 11.140 pacientes entre un control glucémico intensivo (Hb1Ac ≤ 6,5%) con glicazida frente a un control glucémico conservador con dieta y un periodo de seguimiento de cinco años. No se encontraron diferencias significativas en la variable MACE-3P pero si una reducción significativa del riesgo de las complicaciones microvasculares, especialmente de la nefropatía⁵⁵.

Otro ensayo donde se aleatorizaron 3.867 pacientes a control glucémico intensivo con una sulfonilurea (clorpropamida, glibenclamida o glipizida) frente a un control glucémico estándar con dieta y un periodo de seguimiento de 10 años tampoco encontró diferencias significativas en las variables MACE-4P estudiadas, pero si una reducción del 25% del riesgo de complicaciones microvasculares⁶⁰.

Estudios frente a metformina

Estudios observacionales sugieren que el tratamiento con sulfonilureas se asocia a un incremento del riesgo de insuficiencia cardiaca comparando con metformina^{61,62,63,29}. También se ha evidenciado un incremento del riesgo de muerte de los pacientes tratados con sulfonilureas respecto a los tratados con metformina^{64,36,29}.

Estudios frente a los iDPP4

Un estudio retrospectivo de cohortes con 127.555 pacientes, concluyó que los iDPP4 presentan menor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca que las sulfonilureas HR=0,78 (0,62-0,97)⁶⁵.

En otro estudio de cohortes se analizaron los efectos cardiovasculares en 10.089 pacientes diabéticos tratados con iDPP4 o sulfonilureas añadidas a metformina. Los pacientes tratados con iDPP4 presentaron un menor riesgo de mortalidad por todas las causas HR=0,63 (0,55-0,72) y menor riesgo de eventos cardiovasculares mayores HR=0,68 (0,55-0,83) en comparación con los pacientes tratados con sulfonilureas y metformina⁶⁶.

Sin embargo, otro estudio de 2017 retrospectivo equipara en seguridad a ambos grupos de fármacos y concluye que el uso de iDPP4 no presenta un incremento del riesgo de insuficiencia cardiaca comparándolo con el uso de sulfonilureas⁶⁷.

En el ensayo clínico CAROLINA⁵¹ de 2019 de seguridad cardiovascular de linagliptina frente a glimepirida no se encontraron diferencias significativas en la variable principal MACE-3P y tampoco se observó un incremento en la incidencia de hospitalización por insuficiencia cardiaca.



Conclusión

El riesgo de patología cardiovascular en los pacientes tratados con sulfonilureas no está bien caracterizado. Los datos acerca del uso de sulfonilureas en pacientes con DM2 e insuficiencia cardiaca son limitados y no se pueden generalizar a todos los fármacos del grupo.

Ninguna de las tres fichas técnicas de las sulfonilureas comercializadas en España incluyen precauciones de uso en pacientes con patología cardiovascular.



No hay evidencias que demuestren un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con DM2.



El riesgo de padecer hipoglucemias es el factor limitante en el uso de este grupo de fármacos.

Glinidas o meglitinidas (repaglinida y nateglinida)

Son similares a las sulfonilureas debido a que tienen el mismo mecanismo de acción. Ejercen un mejor control sobre la glucemia postprandial y son útiles en caso de seguir horarios irregulares de comidas por su vida media corta y rápido inicio de acción.

El riesgo de padecer hipoglucemias es similar al de las sulfonilureas pero en personas de edad avanzada el cambio de tratamiento de sulfonilureas a repaglinida tuvo un efecto favorable en las fluctuaciones de los niveles de glucosa en sangre⁴⁰.

La repaglinida puede utilizarse en todos los estadios de la insuficiencia renal. No puede utilizarse en insuficiencia hepática severa.

¿Cómo lo posicionan las guías?

En las guías consultadas no se contempla este grupo farmacológico en el algoritmo para el tratamiento de la DM2 en pacientes con patología cardiovascular.

¿Cuál es la evidencia?

El ensayo NAVIGATOR analizó si la asociación entre nateglinida y valsartán puede prevenir o retrasar la aparición de la DM2 y las complicaciones cardiovasculares, en pacientes con intolerancia a la glucosa y enfermedad cardiovascular establecida o factores de riesgo cardiovascular. No se encontró que nateglinida redujera el riesgo de eventos cardiovasculares compuestos, ni de hospitalización por insuficiencia cardiaca⁶⁸.

En 2015 se publicaron los resultados de un estudio de cohortes con 36.118 pacientes con DM2 donde se analizaban los riesgos cardiovasculares entre diferentes terapias de segunda línea con metformina. No hubo diferencias en el riesgo de ningún evento cardiovascular entre ninguno de los grupos de terapias combinadas estudiados. Únicamente se vio una diferencia significativamente menor de infarto agudo de miocardio en el grupo de glinidas HR=0,39 (0,20-0,75) y para el grupo de inhibidores de la alfa glucosidasa frente al resto de grupos HR=0,54 (0,31-0,95)⁶⁹.

En otro estudio de cohortes de ocho años de seguimiento, publicado en 2019, se analizó como variable principal la mortalidad por todas las causas y el riesgo combinado de infarto agudo de miocardio e ictus en dos grupos de pacientes, unos tratados con diferentes sulfonilureas y otros tratados con repaglinida. Glimepirida obtuvo los mejores resultados con un menor riesgo de mortalidad y menor riesgo cardiovascular que el resto de fármacos, y utilizando el grupo de glimepirida como referencia, los HR de ambas variables respecto a repaglinida fueron HR=1,88 (1,45-2,43) y HR=1,69 (1,25-2,59), respectivamente⁷⁰.

Conclusión

No hay información de las glinidas en resultados cardiovasculares en pacientes con DM2 ni en pacientes con insuficiencia cardiaca.



No hay evidencias que demuestren un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con DM2.

Pueden utilizarse en pacientes con insuficiencia renal.



El riesgo de padecer hipoglucemias es el factor limitante en el uso de este grupo de fármacos.

Inhibidores de la alfa glucosidasa (acarbose)

Acarbose produce reducción de peso tanto en monoterapia como en combinación con metformina o sulfonilureas o insulina⁷¹. Las ventajas de acarbose son: control del peso, ausencia de riesgo de hipoglucemia y buen control de la glucemia postprandial⁷².

¿Cómo lo posicionan las guías?

En las guías consultadas no se contempla este grupo farmacológico en el algoritmo para el tratamiento de la DM2 en pacientes con patología cardiovascular.



¿Cuál es la evidencia?

La revisión Cochrane de 2018 incluye ocho ensayos clínicos controlados aleatorizados donde se estudiaba el efecto del tratamiento con acarbosa vs placebo para la prevención de la DM2. No se redujo ni aumentó el riesgo de muerte por cualquier causa, muerte por cardiopatía, efectos secundarios graves, ictus, ni de insuficiencia cardiaca. El tratamiento con acarbosa si redujo el riesgo de ataques cardíacos en comparación con placebo RR=0,10 (0,02-0,53)⁷³. La calidad de la evidencia es baja porque los pacientes incluidos en estos estudios no tenían DM2 ni insuficiencia cardiaca.

En un metanálisis de siete ensayos aleatorizados en 2.180 pacientes diagnosticados de DM2 se observó una disminución significativa del riesgo de infarto agudo de miocardio del 64% HR=0,36 (0,16-0,80) y de un 35% de reducción el riesgo de cualquier otro evento cardiovascular HR= 0,65 (0,48-0,88) de acarbosa vs placebo⁷⁴.

En 2017 se publicó el ensayo ACE, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó 6.522 pacientes con enfermedad coronaria establecida y tolerancia a la glucosa alterada con una mediana de seguimiento de cinco años. Se estudiaron los resultados de la acarbosa tanto en DM2 como en enfermedad cardiovascular y se concluyó que acarbosa no redujo el riesgo de eventos cardiovasculares⁷⁵.

Conclusión

No hay evidencia sólida de que los inhibidores de la alfa glucosidasa aumenten o disminuyan el riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos.

No se consideran una opción para tratamiento de los pacientes con DM2 por su acción fundamentalmente sobre la glucemia postprandial.



Reducción del peso.



Acción principalmente sobre la glucemia postprandial.
Efectos adversos gastrointestinales.

Análogos del péptido similar al glucagón (GLP-1)

Algunas consideraciones

Los análogos del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) autorizados en España son cinco: dulaglutida, exenatida, liraglutida, lixisenatida y semaglutida.

La semaglutida oral no está comercializada en España en el momento de la realización de este boletín.

Además de su efecto hipoglucemiante, estos fármacos reducen el peso (2-4 Kg) y pueden mejorar el perfil lipídico⁷. Entre sus efectos adversos destacan los trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea) y a nivel cardiovascular, en algunos casos, parecen aumentar la frecuencia cardiaca⁷.

Se administran de forma subcutánea y pueden utilizarse tanto en monoterapia como en terapia combinada con otros antidiabéticos e insulina⁷. Sin embargo, en España, todos ellos están financiados en el tratamiento de la DM2 en terapia combinada con otros antidiabéticos (no en monoterapia) y exclusivamente, para obesos con índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 Kg/m^{2,7}.

¿Cómo lo posicionan las guías?

En los pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular, los análogos de GLP-1 han demostrado beneficio al reducir el riesgo de eventos cardiovasculares y, por tanto, forman parte del régimen terapéutico según las recomendaciones establecidas por la guía ADA 2020²⁷ (Grado de evidencia A) (recomendaciones basadas en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) bien diseñados y en metanálisis de alta calidad).

El algoritmo de la redGDPS 2020 contempla que en los pacientes con enfermedad cardiovascular en los que no se cumplan los objetivos de control glucémicos se puede agregar un análogo de GLP-1 ya que presentan beneficio cardiovascular comprobado al reducir el riesgo de mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas⁴.

¿Cómo han alcanzado los análogos de GLP-1 la posición que se les otorga?

Se han realizado diversos estudios para evaluar su seguridad cardiovascular. En general, la mayoría ha demostrado efectos beneficiosos a nivel cardiovascular como se puede observar en la Tabla 8.

El primer fármaco que mostró disminución de la mortalidad cardiovascular fue la lixisenatida en el ensayo ELIXA. Se trata de un ensayo clínico de no inferioridad, aleatorizado y doble ciego. La lixisenatida no mostró diferencias



Tabla 8. Ensayos clínicos pivotaes sobre análogos de GLP-1.

Ensayo clínico (año)	Fármaco	Duración (años)	Sexo (% mujeres)/Edad (MDE)	IMC (Kg/m ²)	% IC	% Enfermedad CV establecida	Variable principal	MACE HR (IC 95%)	Impacto en hospitalización por causa cardiovascular HR (IC 95%)	Muerte por cualquier causa HR (IC 95%)	Muerte por causa cardiovascular HR (IC 95%)
ELIXA (2015) (n=6.068)	Lixisenatida 20mcg/día sc	2,1	31% 60 (10)	30,1 (5,6)	22	100	MACE-4P	1,02 (0,89-1,17)	0,96 (0,75-1,23)	0,94 (0,78-1,13)	0,98 (0,78-1,22)
LEADER (2016) (n=9.340)	Liraglutida 1,8 mg/día sc	3,8	36% 64 (7)	32,5 (6,3)	18	81	MACE-3P	0,87 (0,78-0,97)	0,87 (0,73-1,05)	0,85 (0,74-0,97)	0,78 (0,66-0,93)
SUSTAIN-6 (2017) (n=3.297)	Semaglutida 0,5 mg/día o 1 mg/día sc	2,1	39% 65 (7)	32,8 (6,2)	24	83	MACE-3P	0,84 (0,58-0,95)	1,11 (0,77-1,61)	1,05 (0,74-1,50)	0,98 (0,65-1,48)
EXSCEL (2017) (n=14.752)	Exenatida 2 mg/sem sc	3,2	38% 62 (9)	32,7 (6,4)	16	73	MACE-3P	0,91 (0,83-1,00)	0,94 (0,78-1,13)	0,86 (0,77-0,97)	0,88 (0,76-1,02)
HARMONY* (2018) (n=3.183)	Albiglutida 30 ó 50 mg/sem sc	1,6	31% 64 (7)	32,3 (5,9)	20	100	MACE-3P	0,78 (0,68-0,90)	0,85 (0,70-1,04)	0,95 (0,79-1,16)	0,93 (0,73-1,19)
REWIND (2019) (n=9.901)	Dulaglutida 1,5 mg/sem sc	5,4	46% 66 (7)	32,3 (5,7)	9	31	MACE-3P	0,88 (0,79-0,99)	0,93 (0,77-1,12)	0,90 (0,80-1,01)	0,91 (0,78-1,06)
PIONEER (2019) (n=3.183)	Semaglutida 14 mg/día oral	1,3	31% 66 (7)	32,3 (6,5)	12	85	MACE-3P	0,79 (0,57-1,11)	0,86 (0,48-1,55)	0,51 (0,31-0,84)	0,49 (0,27-0,92)

(*) La albiglutida no está comercializada. ■ Variable principal del estudio. ■ Variables secundarias del estudio. **MACE-3P** Variable compuesta por muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus no mortales. **MACE-4P** Variable compuesta por muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus y angina inestable.



estadísticamente significativas en la aparición de MACE ni en la tasa de hospitalización por causa vascular ni en la tasa de mortalidad por cualquier causa⁷⁶.

El siguiente estudio fue LEADER que evaluó la seguridad cardiovascular de liraglutida en pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular que se aleatorizaron en dos brazos: liraglutida 1,8 mg/día o placebo. En la variable principal, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de la liraglutida frente a placebo 13,0% vs. 14,9% HR=0,87 (0,78-0,97). También se asoció con tasas más bajas de mortalidad cardiovascular 4,7% vs. 6,0%, HR=0,78 (0,66-0,93) y de mortalidad por todas las causas 8,2% vs. 9,6% HR=0,85 (0,74-0,97). Este estudio está realizado con las dosis máximas recomendadas del fármaco, por lo que estos efectos beneficiosos podrían deberse a dichas dosis altas pero la dosis habitualmente utilizada en la práctica clínica es de 1,2 mg/día⁷⁷. Por otro lado, no hubo diferencias con respecto al grupo placebo en las variables secundarias infarto agudo de miocardio no fatal, fatal, ni en la hospitalización por insuficiencia cardiaca⁷⁸.

El ensayo SUSTAIN evaluó la seguridad cardiovascular de semaglutida semanal a dosis de 0,5 ó 1 mg vs. placebo⁷⁹. La variable MACE-3P se redujo en el grupo tratado con semaglutida vs. placebo 6,6% vs. 8,9%, HR=0,74 (0,58-0,95), debido a un 39% de descenso en la incidencia de ictus no mortal 1,6% vs. 2,7%, HR=0,61 (0,38-0,99) pero sin diferencias en muerte por causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal, hospitalización por insuficiencia cardiaca y muerte por cualquier causa. Sin embargo, una revisión realizada por el NHS, concluye que

este estudio no proporciona evidencia sobre los beneficios cardiovasculares de semaglutida⁷⁷.

El estudio EXSCEL comparaba recibir 2 mg de exenatida semanal con placebo. El objetivo primario MACE-3P fue similar en ambos grupos 11,4% vs. 12,2%; HR=0,91 (0,83-1,00), así como el resto de objetivos mientras que en el grupo de exenatida se observó una reducción de la mortalidad por cualquier causa HR=0,86 (0,77-0,97)⁸⁰.

En el ensayo REWIND donde se evaluaba la dulaglutida vs. placebo, los resultados fueron estadísticamente significativos para MACE-3P 12,0% vs. 13,4% HR=0,88 (0,79-0,99) y en ictus no fatal HR=0,86 (0,77-0,97). No se encontraron diferencias en muerte por causa vascular ni por cualquier causa⁸¹.

El estudio PIONEER evaluó el uso de semaglutida oral vs. placebo no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en MACE-3P pero sí en muerte por causa cardiovascular HR=0,49 (0,27-0,92) y por cualquier causa HR=0,51 (0,31-0,84)⁸².

Una revisión sistemática publicada en 2019 en la que se comparan los resultados cardiovasculares de estos fármacos concluyó que se redujo MACE en un 12% HR=0,88 (0,82-0,94). La variable de muerte por causa cardiovascular también se redujo HR=0,88 (0,81-0,96) así como las de ictus no fatal HR=0,84 (0,76-0,93) e infarto no fatal HR=0,91 (0,84-1,00). El tratamiento con análogos de GLP-1 redujo la mortalidad por todas las causas en un 12% HR=0,88 (0,83-0,95)⁸³.



¿Cuáles son los datos en pacientes con ICFEr?

En el caso de pacientes con ICFEr, hay dos estudios que analizan el beneficio de estos fármacos. En el estudio FIGHT (Impacto funcional de los análogos de GLP-1 para el tratamiento de insuficiencia cardiaca) se aleatorizó a 300 pacientes con ICFEr y hospitalización reciente de insuficiencia cardiaca a recibir liraglutida (1,8 mg/día) o placebo durante 6 meses. No se observó ningún efecto sobre la estabilidad clínica posthospitalización ni diferencias estadísticamente significativas en la readmisión⁸⁴. Lo mismo ocurrió en el estudio LIVE con 241 pacientes con ICFEr estable. A 122 pacientes se les trató con liraglutida (1,8 mg/día) y a 119 pacientes con placebo. No se observó ningún efecto sobre la función ventricular sistólica a las 24 semanas. En el grupo de liraglutida se observó un aumento de los efectos adversos cardíacos [12 pacientes (10%) vs. 3 pacientes (3%) en el grupo placebo, $p < 0,04$]. Se observó un aumento medio (IC 95%) de 7 latidos (5-9) por minuto en la frecuencia cardiaca en el grupo de liraglutida vs. placebo ($p < 0,0001$)⁸⁵.

Por tanto, ambos estudios concluyeron que el uso de análogos de GLP-1 en pacientes con ICFEr podía suponer un mayor riesgo de efectos adversos relacionados con la insuficiencia cardiaca.

¿Podrían utilizarse en todos los grados de insuficiencia cardiaca según la clasificación NYHA?

No existe experiencia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase IV según la clasificación de la NYHA. En general, los pacientes incluidos en este grupo se excluyen en los ensayos clínicos comentados anteriormente. Por lo tanto, el uso de estos fármacos no se recomienda en este grupo de pacientes⁸².

¿Cuál es su evidencia en los pacientes que además presenten insuficiencia renal?

Los análogos de la GLP-1 aumentan la natriuresis y reducen la albuminuria, lo que sugiere que podrían mejorar la función renal⁷. En una revisión sistemática⁸³, se analizaron los resultados renales mediante una variable renal compuesta formada por: desarrollo de macroalbuminuria, insuficiencia renal (incremento de la creatinina sérica $> 40\%$), enfermedad renal terminal y muerte de causa renal. Esta variable se redujo en un 17% HR=0,83 (0,78-0,89) en los pacientes tratados con análogos de GLP-1 con respecto a placebo. Este hallazgo fue principalmente debido a la reducción de excreción de albúmina. Las variables secundarias estudiadas fueron la incidencia de macroalbuminuria y el empeoramiento de la función renal. La incidencia de macroalbuminuria también se redujo significativamente en estos pacientes en un 24% HR=0,76 (0,68-0,86). No hubo diferencias en la incidencia de insuficiencia renal en los pacientes

tratados con análogos de GLP-1. Los datos se muestran en la Tabla 9.

Es importante comentar que en los estudios ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL y REWIND^{76,77,79,80,81} se incluyeron pacientes con TFG < 30 mL/min/1,73 m². El criterio de exclusión común a todos ellos fue pacientes con TFG < 15 mL/min/1,73 m², mientras que en los estudios HARMONY y PIONEER el criterio de exclusión fue pacientes con TFG < 30 mL/min/1,73 m²^{82,86}.

En los estudios ELIXA y EXSCEL, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la variable renal compuesta ni en la insuficiencia renal, tal y como se observa en la Tabla 9^{76,80}.

En el estudio LEADER, la liraglutida se asoció con una reducción de la nefropatía en un 22%. El riesgo de macroalbuminuria se redujo significativamente HR=0,74 (0,60-0,91) pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la insuficiencia renal ni en la enfermedad renal terminal⁷⁸.

En el estudio SUSTAIN-6, la semaglutida se asoció con una reducción del 36% en el riesgo de aparición de nefropatía o empeoramiento de la misma HR=0,64 (0,46-0,88). El riesgo de macroalbuminuria se redujo significativamente HR=0,54 (0,37-0,77) pero no la insuficiencia renal ni la enfermedad terminal⁷⁹.

En el estudio REWIND, la dulaglutida se asoció con una reducción de la nefropatía del 13%. El riesgo de macroalbuminuria y el empeoramiento de la función renal también se redujeron significativamente, tal y como se observa en la Tabla 9⁸¹.

El estudio AWARD-7, realizado en pacientes con insuficiencia renal crónica de moderada a grave, demostró que la reducción de HbA1c en los pacientes tratados con dulaglutida (dosis 1,5 y 0,75 mg semanal) era no inferior a insulina glargina a las 26 semanas, manteniéndose este efecto hasta la semana 5^{27,87}.

Aunque se desconoce el mecanismo de nefroprotección, los análogos de GLP-1 parece que mejoran el riesgo de microalbuminuria pero no se sabe si pueden mejorar otros resultados renales^{88,89}.

Por todo ello, en el momento actual no se recomienda utilizarlos en aclaramientos renales < 15 mL/min/1,73 m²⁷.

¿Cuáles son los aspectos más destacables sobre la seguridad de los análogos de GLP-1?

Una alerta de la FDA notificó el aumento del riesgo de presentar tumores no letales de células C de tiroides en pacientes tratados con semaglutida oral y actualmente la ficha técnica de la FDA contraindica su uso en pacien-



Tabla 9. Resumen de los ensayos clínicos en los que se evalúa el riesgo renal.

	ELIXA HR (IC95%)	LEADER HR (IC95%)	SUSTAIN-6 HR (IC95%)	EXSCEL HR (IC95%)	REWIND HR (IC95%)
Variable renal compuesta*	0,84 (0,68–1,02)	0,78 (0,67–0,92)	0,64 (0,46–0,88)	0,88 (0,73–1,01)	0,87 (0,77–0,95)
Empeoramiento de la función renal	1,16 (0,75–1,83)	0,89 (0,67–1,19)	1,28 (0,64–2,58)	0,88 (0,74–1,05)	0,70 (0,57–0,85)
Incidencia de macroalbuminuria	0,81 (0,66–0,99)	0,74 (0,60–0,91)	0,54 (0,37–0,77)	0,79 (0,64–0,97)	0,77 (0,68–0,87)

Variable renal compuesta*: Desarrollo de macroalbuminuria, insuficiencia renal (incremento de la creatinina sérica > 40%), enfermedad renal terminal y muerte por causa renal.

tes con antecedentes de carcinoma medular de tiroides y pacientes con neoplasias endocrinas^{90,91}. Sin embargo, la European Medicines Agency (EMA) considera que el riesgo es bajo y no contraindica su uso en estos casos⁹².

Conclusiones

En base a estos resultados se puede concluir que los análogos de GLP-1 pueden ser una alternativa en el tratamiento de pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular ya que pueden reducir el riesgo de presentar efectos adversos cardiovasculares y la mortalidad en pacientes diabéticos. Sin embargo, no se han observado que hayan tenido un impacto significativo en la hospitalización por insuficiencia cardiaca. En el caso de pacientes con ICFer no han mostrado beneficios. Además, se debe tener en cuenta que únicamente están financiados en terapia combinada y en pacientes obesos (IMC \geq 30 Kg/m²).



Reducen el peso (2-4 Kg) y pueden mejorar el perfil lipídico.



En España están financiados en terapia combinada con otros antidiabéticos exclusivamente para pacientes con IMC \geq 30 Kg/m². No incrementan los eventos cardiovasculares ni la mortalidad por todas las causas.



En ICFer se recomienda administrar con precaución. No recomendados en insuficiencia cardiaca congestiva de clase IV según la clasificación de NYHA.

Terapia insulínica

¿Cómo lo posicionan las guías?

La terapia insulínica normalmente se posiciona como opción de tratamiento en aquellos pacientes con DM2 cuando con el estilo de vida y los medicamentos hipoglucemiantes orales no se alcanzan los objetivos glucémicos. En los pacientes con insuficiencia cardiaca puede ser una opción más tardía, por riesgo de aumento de peso y por los problemas de seguridad.

Para la mayor parte de los pacientes con insuficiencia cardiaca habría que plantear objetivos de HbA1c menos exigentes (<8%) debido a su edad, comorbilidad y carga de medicación⁹³.

El aporte externo de insulina y la hipoglucemia grave se han relacionado con un aumento de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular⁹⁴.

Además de su función hipoglucemiante, la insulina es una hormona anabólica con efecto sobre el metabolismo de lípidos y proteínas dando lugar a un aumento de peso, hipoglucemia recurrente y otros efectos adversos potenciales, incluyendo hiperinsulinemia iatrogénica que predispone a la inflamación, aterosclerosis, hipertensión, dislipidemia, insuficiencia cardiaca y arritmias⁹⁵.

¿Cuál es la evidencia?

Los estudios prospectivos de la relación entre el tratamiento con insulina y la insuficiencia cardiaca son escasos. Los datos sobre los efectos del tratamiento con insulina exógena en los resultados cardiovasculares son bastante heterogéneos y contradictorios⁹⁶.



El estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido, UK prospective diabetes study (UKPDS) fue uno de los primeros ensayos de intervención en DM2 que demostró que el control de la glucosa en sangre con sulfonilureas o insulina reduce significativamente el riesgo de complicaciones microvasculares. Aunque en el seguimiento inicial a 5 años no se observaron beneficios macrovasculares, en el seguimiento a 10 años se observó una reducción en un 15% del infarto de miocardio⁹⁷.

Sin embargo, el Grupo de Estudio de Riesgo Cardiovascular en Diabetes (ACCORD) indicó que un control intensivo de la glucemia con objetivo de alcanzar una HbA1c <6% se asoció con un aumento de la tasa de mortalidad por todas las causas y sin reducción de eventos cardiovasculares. Este aumento de mortalidad sigue sin estar claro, aunque los episodios de hipoglucemia, que eran más comunes en el grupo en tratamiento intensivo, se asocian a un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes de alto riesgo⁹⁶.

El ensayo aleatorizado de seguridad cardiovascular ORIGIN postuló la hipótesis de que el suministro de suficiente cantidad de insulina basal para normalizar los niveles de glucosa en plasma puede reducir los eventos cardiovasculares en pacientes de riesgo con alteración del metabolismo de la glucosa¹. En este estudio se incluye un subgrupo de pacientes no diabéticos, con factores de riesgo cardiovascular, incluyendo alteración de los niveles de glucosa; y sin diferencias en hemoglobina glicosilada (HbA1c $\geq 6,4\%$) con el subgrupo de pacientes con DM2. Entre otros resultados, no se encontraron diferencias significativas en ambos subgrupos respecto a hospitalizaciones por eventos cardiovasculares⁹⁸. La tasa de mortalidad y enfermedad microvascular no difirió entre la insulina glargina y el tratamiento sugerido por las guías (principalmente agentes antidiabéticos orales), aunque al final del estudio un 11% del grupo de pacientes no diabético fueron tratados con un régimen de tratamiento que incluía la insulina. El estudio ORIGIN no pudo demostrar ningún beneficio cardiovascular del tratamiento precoz con insulina en DM2⁹⁶.

Estudios observacionales encontraron un mayor riesgo cardiovascular y mayor riesgo de mortalidad HR=1,27 (1,16-1,38), así como un aumento de la incidencia de hospitalización por insuficiencia cardiaca HR=1,23 (1,13-1,33) en los pacientes con DM e ICFE_r tratados con insulina⁹⁹. También en el caso de pacientes con DM e ICFE_c que recibieron insulina, se observó un mayor riesgo de la variable combinada muerte y hospitalización por insuficiencia cardiaca HR=1,41 (1,23-1,63) y muerte súbita HR=1,67 (1,20-2,32)¹⁰⁰.

En el paciente con insuficiencia cardiaca, la insulinización puede considerarse como una alternativa de tratamiento más tardía

Los estudios observacionales retrospectivos tienen varias limitaciones: la dificultad de medir todas las diferencias entre los pacientes participantes y ajustar todos los posibles factores de confusión. Otra limitación es que los resultados del tratamiento pueden no ser atribuibles al medicamento⁹⁶.

Conclusión

La insulina debe considerarse un medicamento esencial en aquellos pacientes que no han conseguido los objetivos de control glucémico con los otros fármacos hipoglucemiantes. En los pacientes con insuficiencia cardiaca esta opción puede ser de inicio más tardío por el riesgo de aumento de peso y por el mayor riesgo de complicaciones.



Eficacia hipoglucemiante.



Mayor riesgo de aumento de peso y complicaciones.



Conclusiones

El abordaje del tratamiento en el paciente con DM2 e insuficiencia cardiaca continúa siendo un reto en atención primaria. A la hora de iniciar un tratamiento antidiabético es importante tener en cuenta su seguridad cardiovascular y su eficacia en la prevención de eventos cardiovasculares.

La metformina continúa siendo el tratamiento de primera línea en DM2 e insuficiencia cardiaca. No debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{TFG} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) y acidosis metabólica.

Los iSGLT2 son fármacos seguros a nivel cardiovascular y disminuyen las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.

Los análogos GLP-1 no incrementan los eventos cardiovasculares ni la mortalidad por todas las causas. Pueden ser una alternativa para pacientes con insuficiencia cardiaca y DM2. En España solo están financiados en pacientes con $\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$.

Los iDPP4 no incrementan el riesgo de eventos cardiovasculares mayores frente a placebo. Se recomienda tener precaución con estos fármacos en pacientes con insuficiencia cardiaca y no utilizar saxagliptina.

Con las sulfonilureas, glinidas y acarbosa, no hay ensayos clínicos aleatorizados que permitan sacar conclusiones firmes acerca de la seguridad cardiovascular en pacientes con DM2 e insuficiencia cardiaca.

La terapia insulínica puede considerarse como una alternativa de tratamiento más tardía en pacientes con insuficiencia cardiaca por el mayor riesgo de complicaciones en estos pacientes.

La pioglitazona está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardiaca.



Elementos a tener en cuenta en la revisión

Tabla 10a. Tratamiento de la Diabetes Mellitus 2: Elementos a tener en cuenta en la revisión de la medicación de pacientes con insuficiencia cardiaca y DM2.

Grupo terapéutico / Fármaco	Indicación	Monitorización	Contraindicación
iSGLT2	Segunda línea en tratamiento de DM2 con insuficiencia cardiaca	Función renal Depleción de volumen Infecciones micóticas Cetoacidosis	Insuficiencia renal terminal o diálisis
Metformina	Primera línea en tratamiento de DM2	Función renal HbA1c Interacciones (contrastes yodados)	Insuficiencia renal grave (TFG < 30 mL/min/1,73 m ²) Acidosis metabólica
Glitazonas	No indicados en tratamiento de DM2 con insuficiencia cardiaca.	Función hepática Control de peso y aparición de edema Agudeza visual Interacciones (gemfibrozilo, rifampicina...)	Insuficiencia cardiaca, insuficiencia hepática, cetoacidosis diabética, cáncer de vejiga, hematuria macroscópica no filiada
iDPP4	Tercera línea en tratamiento de DM2 con insuficiencia cardiaca	Función hepática y renal Pancreatitis aguda Alteraciones cutáneas	Saxagliptina contraindicada en insuficiencia cardiaca
Sulfonilureas	Alternativa	Hipoglucemia Función hepática HbA1c Control hematológico Peso	Insuficiencia renal grave (TFG < 30 mL/min/1,73 m ²)
Glinidas	Alternativa	Hipoglucemia	Insuficiencia hepática severa Cetoacidosis diabética Uso concomitante con gemfibrozilo
Inhibidores alfa-glucosidasa	No se consideran una opción de tratamiento		
Análogos GLP-1	Posible alternativa en pacientes DM2 e insuficiencia cardiaca con IMC >30 Kg/m ²	Función renal Peso, IMC HbA1c	Insuficiencia renal grave (TFG < 15 mL/min/1,73 m ²)
Insulina	Retrasar en lo posible en pacientes con DM2 e insuficiencia cardiaca	Función renal HbA1c	Obesidad



Las consideraciones a tener en cuenta para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca son las mismas en pacientes con o sin DM2.

Tabla 10b. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca: Elementos a tener en cuenta en la revisión de la medicación de pacientes con insuficiencia cardiaca y DM2.

Grupo terapéutico / Fármaco	Indicación	Monitorización	Contraindicación
IECA	Primera línea de tratamiento en IC (NYHA II-IV)	Función renal Ionograma	Angioedema Estenosis renal bilateral
ARA-II	Primera línea de tratamiento en IC (NYHA II-IV)	Función renal Ionograma	Angioedema Estenosis renal bilateral
Betabloqueantes	Primera línea de tratamiento en IC (NYHA II-IV) ICFEr	TA Frecuencia cardiaca Interacciones (verapamilo, amiodarona...)	Asma Bloqueo auriculoventricular Precaución en IC NYHA-IV
Antialdosterónicos	IC persistente (NYHA II-IV) ICFEr sintomática a pesar de tratamiento con IECA (o ARA-II) y betabloqueantes.	Función renal Ionograma Interacciones (AINE, inhibidores CYP3A4...)	Insuficiencia renal grave (TFG <30 mL/min/1,73 m ²) e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C)
Diuréticos	ICFEc e ICFEr con signos/síntomas de congestión	TA, síntomas congestivos, peso, diuresis, función renal e ionograma (incluyendo el magnesio)	Los diuréticos tiazídicos no son eficaces con TFG <30 mL/min/1,73 m ²
Sacubitril/valsartan	IC-FEr con FEvi <35%, a pesar de tratamiento óptimo con IECA o ARA-II, beta-bloqueante y anti-aldosterónico y con niveles elevados de BNP o NT-proBNP	TA Ionograma Función renal BNP	No junto a IECA/ARA-II Angioedema
Digoxina	ICFEr sintomática y FA ICFEr sintomática, en ritmo sinusal a pesar del tratamiento con betabloqueantes, IECA (o ARA-II) y antagonistas de la aldosterona	Función renal Ionograma (potasio, calcio) Interacciones (verapamilo, amiodarona...)	Bloqueo cardíaco intermitente o bloqueo auriculoventricular de segundo grado Arritmias supraventriculares
Hidralazina/dinitrato de isosorbida	Alternativa en pacientes con ICFEr, NYHA II-IV, que no toleran los IECA ni los ARA-II (por insuficiencia renal grave o hiperpotasemia)	Función renal TA Interacciones (isosorbida contraindicada con inhibidores de la fosfodiesterasa 5)	Enfermedad arterial coronaria/ Shock cardiogénico
Ivabradina	ICFEr en ritmo sinusal, con frecuencia cardiaca en reposo ≥70lpm que continúan sintomáticos a pesar de tratamiento con betabloqueantes, IECA/ARA-II y antagonistas de la aldosterona	Función renal y TA Interacciones (verapamilo, diltiazem, amiodarona...)	Síndrome coronario agudo AIT Hipotensión grave



IECA Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

ARA-II Antagonista de los receptores de angiotensina II.

IC Insuficiencia cardiaca.

ICFEr Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.

ICFEc Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada.

FEvi Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

TA Tensión arterial.

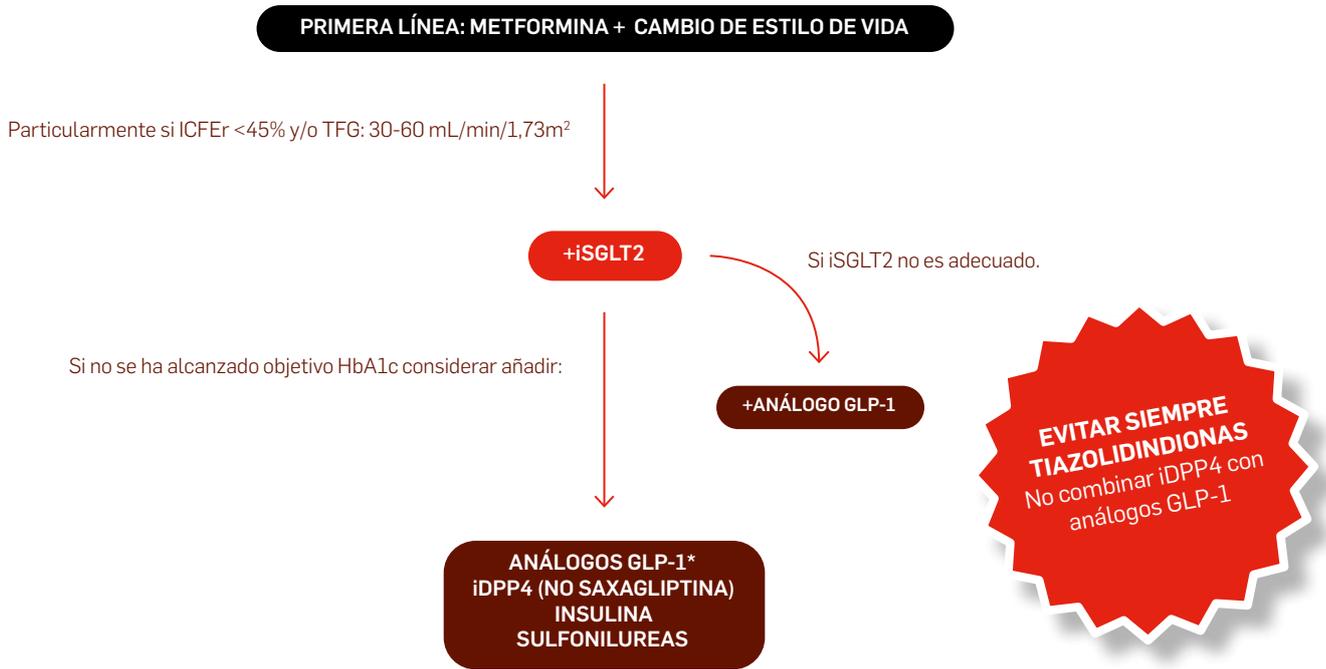
TFG Tasa filtrado glomerular.

BNP Péptido natriurético de tipo B.

NT- ProBNP Propéptido natriurético cerebral N-terminal.

AIT Accidente isquémico transitorio.

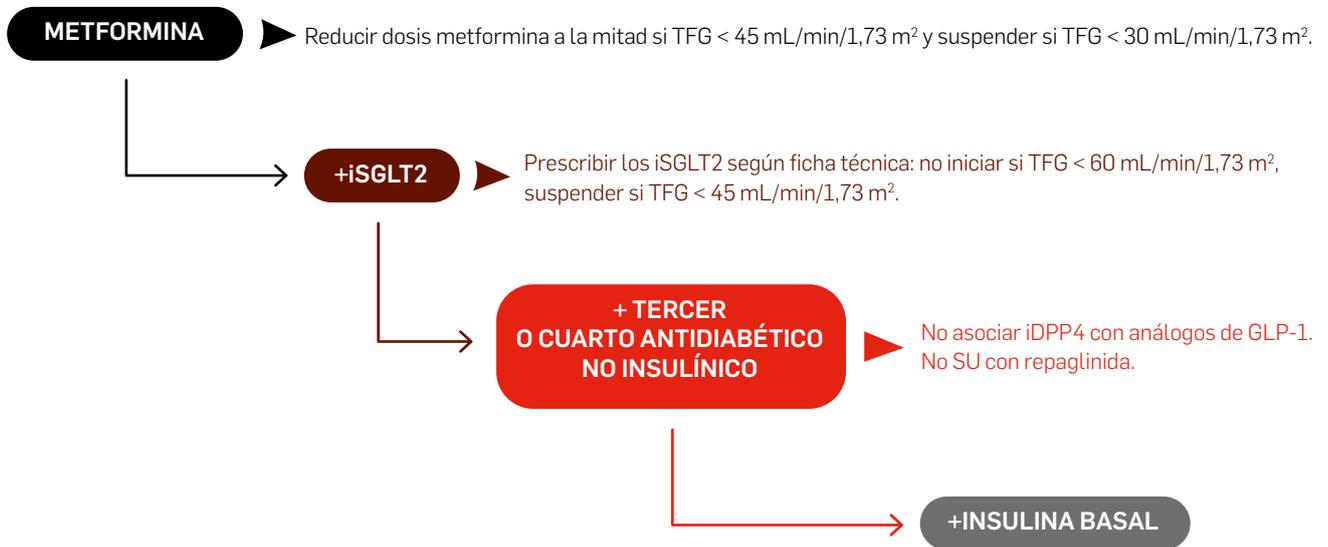
Figura 2. Algoritmo de tratamiento antidiabético en pacientes con DM2 e insuficiencia cardiaca (adaptado de redGDPS 2020).



(*) Análogos de GLP-1 solo financiados en pacientes con IMC>30 Kg/m².
ICFeR Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.
TFG Tasa filtrado glomerular.
HbA1c Hemoglobina glicosilada.

Figura 3. Algoritmo de tratamiento antidiabético en pacientes con DM2, insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal (adaptado de redGDPS 2020).

Tasa de Filtrado Glomerular: 30-59 mL/min/1,73 m²



Tasa de Filtrado Glomerular: <30 mL/min/1,73 m²

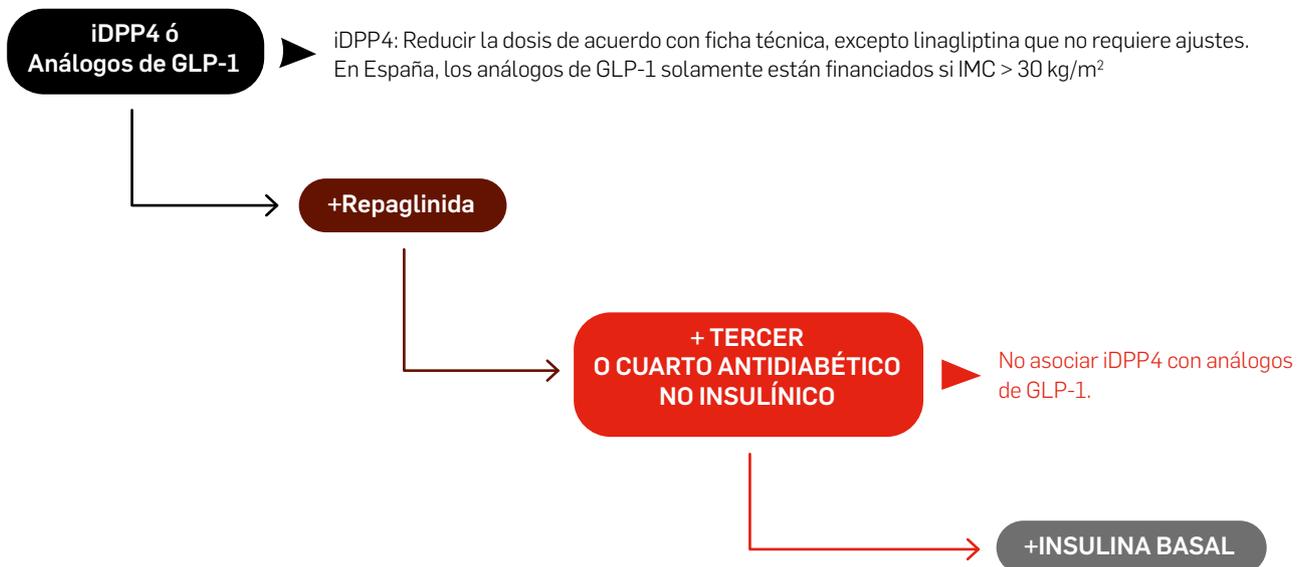
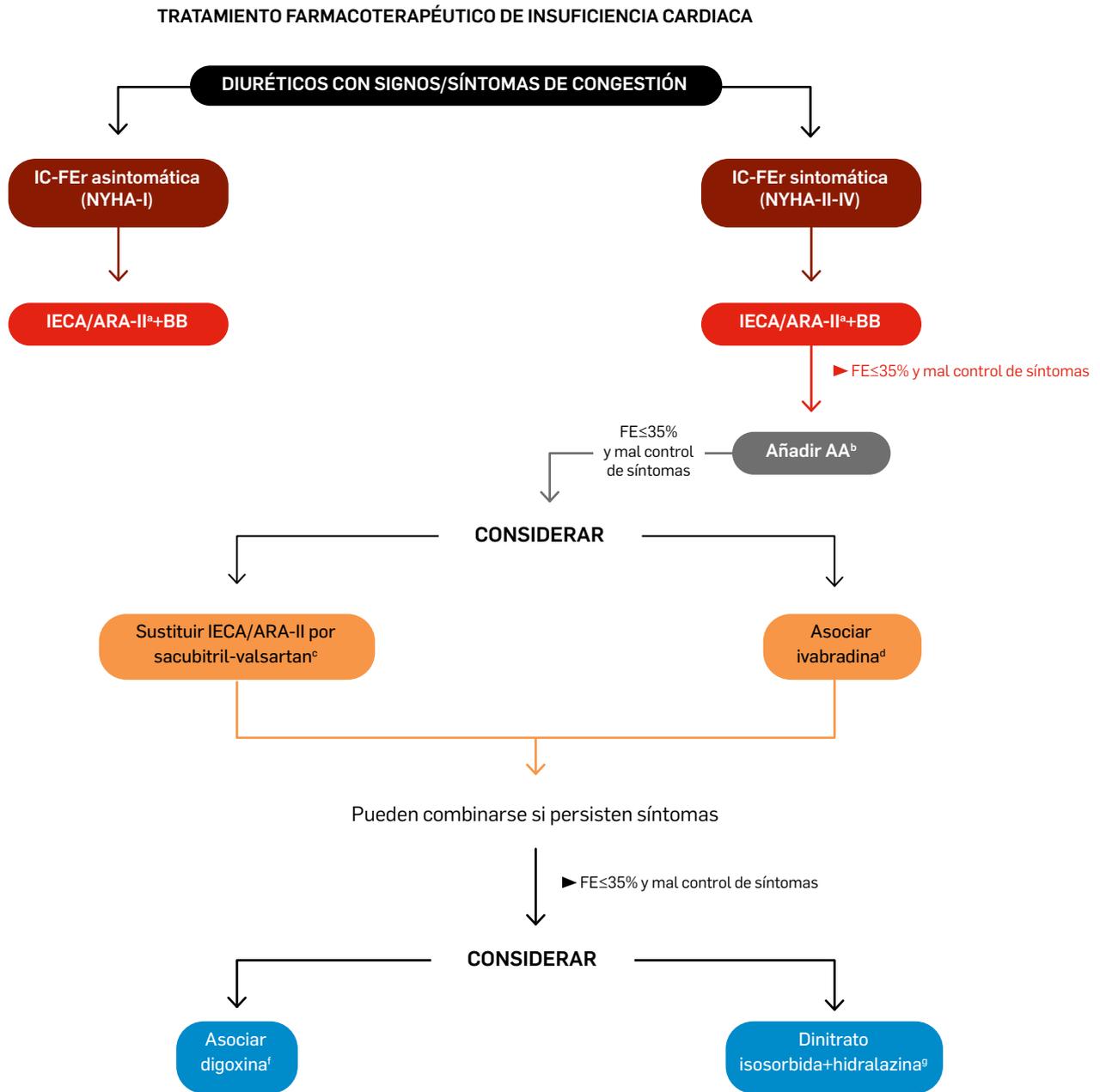


Figura 4. Algoritmo de tratamiento de insuficiencia cardiaca.



(a) ARA-II Si contraindicación/intolerancia a IECA.
 (b) Si contraindicación o intolerancia AA, valorar asociar IECA+ARA-II+BB con monitorización estrecha.
 (c) NYHA II-III y péptido natriuréticos elevados, no contraindicación/intolerancia IECA/ARA-II, no antecedentes angioedema, hipotensión, insuficiencia renal.
 (d) NYHA II-IV Frecuencia cardiaca \geq 70 lpm, ritmo sinusal, hospitalización 12 meses anteriores; eritmo sinusal, bloqueo de rama izquierda y QRS $>$ 130 ms.
 (f) IC-FEr grave, ritmo sinusal, fibrilación auricular rápida no controlada.
 (g) Si contraindicación/intolerancia IECA/ARA-II.
 IC-FEr Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida
 NYHA New York Heart Association.
 IECA Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
 ARA-II Antagonistas de los receptores de angiotensina II.
 BB Betabloqueantes.
 AA Antagonistas de la aldosterona.
 FC Frecuencia cardiaca.
 FE Fracción de eyección (ventricular izquierda).

Referencias

1. Sociedad Española de Cardiología. Documento de consenso. Actualización del tratamiento antidiabético en el paciente con enfermedad cardiovascular. 2016.
2. Kenny HC, Abel ED. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Res*. 2019;124(1):121-141.
3. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S111--S124.
4. Fundacion redGDP. Algoritmo de tratamiento de la DM2. 2020.
5. Nuevos antidiabéticos no insulínicos: seguridad cardiovascular. *Bol Ter ANDAL*. 2019;34(1):1-9.
6. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(9):1117-1145.
7. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*. 2019;140(7).
8. Saiz Fernández, LC. Ensayo EMPA-REG OUTCOME (empagliflozina). El poder de la verdad, la verdad del poder. *Bol Inf Farmacoter Navar*. 2016; 24(3):1-12.
9. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOMETM). *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13(1).
10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128.
11. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657.
12. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-357.
13. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. Published online September 23, 2020.
14. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306.
15. McMurray JJ V, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.
16. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. Published online August 28, 2020.
17. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021; 384:117-128.
18. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Cardiol*. Published online October 7, 2020.
19. Arnett C, Li Q, Kang A, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(3).
20. Calculadora de Joaquin Primo. Disponible en GENESIS. Consultado en noviembre 2020.
21. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: Results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526-1534.
22. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(22):2528-2536.
23. Figtree GA, Rådholm K, Barrett TD, et al. Effects of Canagliflozin on Heart Failure Outcomes Associated With Preserved and Reduced Ejection Fraction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(22):2591-2593.
24. Recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Accessed November 2, 2020.
25. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. CIMA: JARDIANCE 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA. Accedido noviembre 2020.
26. FDA removes Boxed Warning about risk of leg and foot amputations for the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR) | FDA. Accedido en agosto 2020.
27. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Supplement 1):S125--S150.
28. Gnesin F, Thuesen ACB, Kähler LKA, Madsbad S, Hemmingsen B. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(6).
29. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;157(9):601-610.
30. Inzucchi, Silvio E. L, Lipska Kasia J, Mayo Helen, Bailey Clifford J MDK. Metformin in Patients With Type 2 Diabetes and Kidney Disease: A Systematic Review. *JAMA*. 2014;312(24):2668-2675.
31. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(4):CD002967.
32. Runge S, Mayerle J, Warnke C, et al. Metformin-associated lactic acidosis in patients with renal impairment solely due to drug accumulation? *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(1):91-93.
33. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. FICHA TÉCNICA METFORMINA TEVA 850 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG. CIMA. Published online 2017.



34. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative Safety and Effectiveness of Metformin in Patients With Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Circ Hear Fail*. 2013;6(3):395-402.
35. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JAM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: An observational study. *Circulation*. 2005;111(5):583-590.
36. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2345-2351.
37. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease. *Ann Intern Med*. 2017;166(3):191-200.
38. Inzucchi SE, Masoudi FA, McGuire DK. Metformin in heart failure [2]. *Diabetes Care*. 2007;30(12):2351.
39. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa ROSIGLITAZONA (AVANDIA®, AVAGLIM®, AVANDAMET®): Suspensión de comercialización el próximo 29 de diciembre. Información para profesionales sanitarios. Publicado 2010:1-2.
40. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, 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):1279-1289.
41. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1647-1653.
42. Young LH, Viscoli CM, Schwartz GG, et al. Heart Failure After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack in Insulin-Resistant Patients Without Diabetes Mellitus Treated With Pioglitazone. *Circulation*. 2018;138(12):1210-1220.
43. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):887-897.
44. Doyle-Delgado K, Chamberlain JJ, Shubrook JH, et al. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment of Type 2 Diabetes: Synopsis of the 2020 American Diabetes Association's Standards of Medical Care in Diabetes Clinical Guideline. *Ann Intern Med*. Published online September 1, 2020:M20-2470.
45. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-1326.
46. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-1335.
47. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-242.
48. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(1):69-79.
49. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation*. 2014;130(18):1579-1588.
50. McMurray JJ V, Ponikowski P, Bolli GB, et al. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *JACC Heart Fail*. 2018;6(1):8-17.
51. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;322(12):1155-1166.
52. Li L, Li S, Deng K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ*. 2016;352.
53. Nassif ME, Kosiborod M. A Review of Cardiovascular Outcomes Trials of Glucose-Lowering Therapies and Their Effects on Heart Failure Outcomes. *Am J Cardiol*. 2019;124:S12-S19.
54. Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(2):196-213.
55. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572.
56. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61(12):2461-2498.
57. Rados DV, Pinto LC, Remonti LR, et al. The Association between Sulfonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *Lehman R, ed. PLOS Med*. 2016;13(4):e1001992.
58. Cheng JWM, Badreldin HA, et al. Antidiabetic agents and cardiovascular outcomes in patients with heart diseases. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(6):985-992.
59. Zhu J, Yu X, Zheng Y, et al. Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(3):192-205.
60. Turner R. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837-853.
61. Roumie CL, Min JY, D'Agostino McGowan L, et al. Comparative Safety of Sulfonylurea and Metformin Monotherapy on the Risk of Heart Failure: A Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(4).
62. McAlister FA, Eurich DT, Majumdar SR, Johnson JA. The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(7):703-708.
63. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type



[2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: Retrospective cohort study using UK general practice research database. BMJ. 2009;339\(7736\):35.](#)

[64. Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: A retrospective nationwide cohort study. Diabetologia. 2010;53\(12\):2546-2553.](#)

[65. Fadini GP, Avogaro A, Degli Esposti L, et al. Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP-4 inhibitors or other oral glucose-lowering medications: A retrospective registry study on 127,555 patients from the Nationwide OsMed Health-DB Database. Eur Heart J. 2015;36\(36\):2454-2462.](#)

[66. Ou S-M, Shih C-J, Chao P-W, et al. Effects on Clinical Outcomes of Adding Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Versus Sulfonylureas to Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Ann Intern Med. 2015;163\(9\):663.](#)

[67. Kim YG, Yoon D, Park S, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus: A population-based cohort study. Circ Hear Fail. 2017;10\(9\).](#)

[68. Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, et al. Effect of Nateglinide on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. N Engl J Med. 2010;362\(16\):1463-1476.](#)

[69. Chang YC, Chuang LM, Lin JW, et al. Cardiovascular risks associated with second-line oral antidiabetic agents added to metformin in patients with Type 2 diabetes: A nationwide cohort study. Diabet Med. 2015;32\(11\):1460-1469.](#)

[70. Huang HK, Yeh JI. Comparison of mortality and cardiovascular event risk associated with various insulin secretagogues: A nationwide real-world analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2019;152:103-110.](#)

[71. Li C, Hung YJ, Qamruddin K, et al. International noninterventional study of acarbose treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2011;92\(1\):57-64.](#)

[72. Standl E, Schnell O. Alpha-glucosidase inhibitors 2012-cardiovascular considerations and trial evaluation. Diabetes Vasc Dis Res. 2012;9\(3\):163-169.](#)

[73. Moelands SVL, Lucassen PLBJ, Akkermans RP, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2018\(12\).](#)

[74. Hanefeld M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. Eur Heart J. 2004;25\(1\):10-16.](#)

[75. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance \(ACE\): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5\(11\):877-886.](#)

[76. Pfeiffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2015;373\(23\):2247-2257.](#)

[77. Cardiovascular outcomes with GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus. Trent Medicines Information Service. SPS/NHS. Published online 2019.](#)

[78. Marso SP, Daniels GH, Frandsen KB, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375\(4\):311-322.](#)

[79. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375\(19\):1834-1844.](#)

[80. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377\(13\):1228-1239.](#)

[81. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes \(REWIND\): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394\(10193\):121-130.](#)

[82. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;381\(9\):841-851.](#)

[83. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7\(10\):776-785.](#)

[84. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;316\(5\):500-508.](#)

[85. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes \(LIVE\)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Eur J Heart Fail. 2017;19\(1\):69-77.](#)

[86. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease \(Harmony Outcomes\): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2018;392\(10157\):1519-1529.](#)

[87. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dulaglutida \(Trulicity®\). Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. 2016;\(2\):1-6.](#)

[88. Nagahisa T, Saisho Y. Cardiorenal Protection: Potential of SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists in the Treatment of Type 2 Diabetes. Diabetes Ther. 2019;10\(5\):1733-1752.](#)

[89. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the Eureka-m and the Diabetes working groups of the ERA-EDTA. Nephrol Dial Transplant. 2019;34\(2\):208-230.](#)

[90. UPTODATE. Semaglutide: Drug information. Consultado en septiembre 2020.](#)

[91. Food And Drug Administration \(FDA\): Highlights of prescribing information: Semaglutide warning: Risk of thyroid C-Cell tumors. Reference ID : 4547501. 2017;3. Consultado en noviembre de 2020.](#)

[92. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA: Ozempic 0,25 MG solución inyectable en pluma precargada. Accedido enero 2021.](#)

[93. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. Diabetes Care. Care. 2021;44\(Supplement 1\):S73-S84.](#)

[94. Frankel DS, Wilson PWF, Meigs JB. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. In: Atlas of Atherosclerosis and Metabolic Syndrome. Vol 20. Springer New York; 2011:227-252.](#)



95. Herman ME, O'Keefe JH, Bell DSH, Schwartz SS. Insulin Therapy Increases Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;60(3):422-434.

96. Eleftheriadou I, Grigoropoulou P, Liberopoulos E, et al. Update of Cardiovascular Effects of Older and Newer Anti-diabetic Medications. *Curr Med Chem*. 2017;24(Mi):1549-1566.

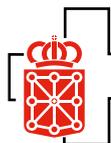
97. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>.

98. The ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319-328.

99. Cosmi F, Shen L, Magnoli M, et al. Treatment with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):888-895.

100. Shen L, Rørth R, Cosmi D, et al. Insulin treatment and clinical outcomes in patients with diabetes and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(8):974-984.

García P, Goñi O, Irigoyen I, Alzueta N, Acín MT. Tratamiento hipoglucemiante en el paciente con Diabetes Mellitus Tipo 2 e insuficiencia cardiaca. *Bol Inf Farmacoter Navar*. 2020;28(4):1-27



**Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea**

ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea
Plaza de la Paz, s/n
31002 Pamplona
T 848429047
F 848429010

E-mail

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

Web

www.bit.navarra.es

COMITÉ EDITORIAL

PRESIDENTE

Antonio López Andrés

VOCALES

M^a José Ariz Arnedo

Irati Irigoyen Rodríguez

Miguel Ángel Imízcoz Zubizaray

Idoia Gaminde Inda

Rodolfo Montoya Barquet

Luis Carlos Saiz Fernández

Leire Leache Alegría

Iván Méndez López

Gabriela Elizondo Rivas

Juan Simó Miñana

EDITOR

Javier Garjón Parra