



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**CARRERA DE MEDICINA**

Determinación de la relación entre la Diabetes mellitus tipo 2 y la  
insuficiencia cardíaca en pacientes adultos y su tratamiento

Trabajo de Titulación para optar al título de  
**MÉDICO GENERAL**

**Autores:**

Jenny Victoria Coronel Vallejo  
Karen Cecibel Correa Cruz

**Tutor:**

Dr. Jesús Francisco Robalino Buenaño

**Riobamba, Ecuador. 2024**

## DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, Jenny Victoria Coronel Vallejo, con cédula de ciudadanía 0604603696, autor (a) (s) del trabajo de investigación titulado: **DETERMINACIÓN DE LA RELACIÓN ENTRE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN PACIENTES ADULTOS Y SU TRATAMIENTO**, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 8 de Julio del 2024.



---

Jenny Victoria Coronel Vallejo  
C.I: 0604603696

## DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, Karen Cecibel Correa Cruz, con cédula de ciudadanía 2351091141, autor (a) (s) del trabajo de investigación titulado: **DETERMINACIÓN DE LA RELACIÓN ENTRE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN PACIENTES ADULTOS Y SU TRATAMIENTO**, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 8 de Julio del 2024.



---

Karen Cecibel Correa Cruz  
C.I: 2351091141

## DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado del trabajo de investigación **DETERMINACIÓN DE LA RELACIÓN ENTRE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN PACIENTES ADULTOS Y SU TRATAMIENTO**, presentado por Jenny Victoria Coronel Vallejo, con cédula de ciudadanía 0604603696 y Karen Cecibel Correa Cruz, con cédula de ciudadanía 2351091141, emitimos el DICTAMEN FAVORABLE, conducente a la APROBACIÓN de la titulación. Certificamos haber revisado y evaluado el trabajo de investigación y cumplida la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba a los 08 días del mes de Julio del 2024.

Dr. Wilson Nina  
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



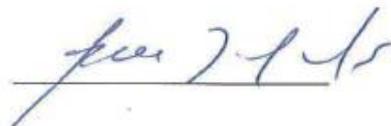
Dr. Juan Pablo Haro  
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Edwin Choca Alcoser  
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Jesús Francisco Robalino Buenaño  
TUTOR



## CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación **DETERMINACIÓN DE LA RELACIÓN ENTRE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN PACIENTES ADULTOS Y SU TRATAMIENTO**, presentado por Jenny Victoria Coronel Vallejo, con cédula de ciudadanía 0604603696 y Karen Cecibel Correa Cruz, con cédula de ciudadanía 2351091141, bajo la tutoría de Dr. Jesús Francisco Robalino Buenaño; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 8 de Julio del 2024.

Dr. Wilson Nina  
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Juan Pablo Haro  
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Edwin Choca Alcoser  
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO





Comisión de Investigación y Desarrollo  
FACULTAD DE CIENCIAS  
DE LA SALUD



Riobamba, 02 de julio del 2024  
Oficio N°022-2024-1S-TURNITIN -CID-2024

**Dr. Patricio Vásconez**  
**DIRECTOR CARRERA DE MEDICINA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**UNACH**  
Presente.-

Estimado Profesor:

Luego de expresarle un cordial saludo, en atención al pedido realizado por el **Dr. Jesús Francisco Robalino Buenaño**, docente tutor de la carrera que dignamente usted dirige, para que en correspondencia con lo indicado por el señor Decano mediante Oficio N°1200-D-FCS-ACADÉMICO-UNACH-2023, realice validación del porcentaje de similitud de coincidencias presentes en el trabajo de investigación con fines de titulación que se detalla a continuación; tengo a bien remitir el resultado obtenido a través del empleo del programa TURNITIN, lo cual comunico para la continuidad al trámite correspondiente.

No	Documento número	Título del trabajo	Nombres y apellidos de los estudiantes	% TURNITIN verificado	Validación	
					Si	No
1	1200-D-FCS-20-12-2023	Determinación de la relación entre la Diabetes mellitus tipo 2 y la insuficiencia cardíaca en pacientes adultos y su tratamiento	Coronel Vallejo Jenny Victoria  Correa Cruz Karen Cecibel	7	x	

Atentamente



PhD. Francisco Javier Ustáriz Fajardo  
Delegado Programa TURNITIN  
FCS / UNACH  
C/c Dr. Vinicio Moreno – Decano FCS



CIENCIAS DE LA SALUD SOLUDABLE recomienda: utilizar ropa y calzado que cubra áreas expuestas a sol, gafas, gorra o sombrero para la realización de actividades al aire libre, que de preferencia se realizarán en espacios con sombra entre las 10:00 y 15:00, crema fotoprotectora de amplio espectro resistente al agua todos los días y cada dos horas si hay exposición al sol. La protección solar y cuidado de la piel es nuestra responsabilidad, POR NUESTRA PIEL SOLUDABLE.



Av. Antonio José de Sucre, Km. 1.5  
Correo: francisco.ustariz@unach.edu.ec  
Riobamba - Ecuador

**Unach.edu.ec**  
*en movimiento*



## **DEDICATORIA**

A mis queridos padres Jhonny Coronel y María Teresa Vallejo y a mi hermano Dennys Coronel, con inmensa gratitud y amor, dedico esta tesis a ustedes, gracias por su apoyo incondicional, su sabiduría y sus sacrificios, han sido mi fuente de inspiración, sin su constante aliento y confianza en mí, no habría alcanzado este momento tan importante de mi formación profesional, esta tesis es tan suya como mía.

A mis amigos, quienes han estado a mi lado brindándome su apoyo circunstancias adversas, su amistad ha sido un verdadero tesoro a lo largo de este viaje llamado vida.

A mis profesores por su guía y sabiduría, gracias por compartir su conocimiento, que ha dejado una huella imborrable en mi formación profesional y personal.

*Jenny Victoria Coronel Vallejo*

## **DEDICATORIA**

"Dedico este trabajo a Dios, cuya guía y fortaleza han sido fundamentales para alcanzar esta meta en mi vida académica. A mis padres, Olger Correa y Blanca Cruz, les dedico este logro con profunda gratitud por ser mis pilares de apoyo y por inculcarme valores sobre todo por su amor incondicional, sacrificio y comprensión han sido la luz que ha guiado mis esfuerzos, inspirándome a ser una mejor persona y profesional. A mis queridos hermanos, les agradezco su apoyo incondicional y el aliento constante que me han brindado en mis estudios, su presencia ha sido mi fuerza y motivación para superar obstáculos y alcanzar metas. Sin ustedes, este logro no habría sido posible. Gracias por estar siempre a mi lado, compartiendo este viaje lleno de aprendizaje y crecimiento académico.

*Karen Cecibel Correa Cruz*

## **AGRADECIMIENTO**

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a toda mi familia, quienes me han apoyado en todo este transcurso de mi carrera, su amor, paciencia y aliento constante han sido indispensables para alcanzar este logro.

Un agradecimiento especial a mis queridos abuelitos, Gonzalo Coronel y Laura Sánchez, han sido un pilar fundamental desde mi niñez, su sabiduría y ejemplo han guiado cada uno de mis pasos, gracias por su amor incondicional, por formarme y hacer de mí la persona que soy hoy en día.

*Jenny Victoria Coronel Vallejo*

## **AGRADECIMIENTO**

En primer lugar, deseo expresar mi más sincero agradecimiento a mis padres, quienes siempre han sido mi principal fuente de apoyo incondicional, gracias a su constante aliento y sacrificio, he podido alcanzar todos mis objetivos personales y académicos, su amor y dedicación han sido la fuerza que me ha impulsado a perseverar y superar cualquier obstáculo en el camino hacia mis metas.

A mis queridos hermanos, les agradezco profundamente por acompañarme en este viaje académico. Nuestro vínculo único y cercano ha sido un pilar fundamental en mi desarrollo personal y profesional, cada consejo brindado ha sido invaluable para mi crecimiento intelectual y profesional.

*Karen Cecibel Correa Cruz*

## INDICE GENERAL

DERECHOS DE AUTORÍA	
DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL	
CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL	
CERTIFICADO DE ANTIPLAGIO	
DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTO	
INDICE GENERAL	
ÍNDICE DE TABLAS	
ÍNDICE DE FIGURAS	
RESUMEN	
ABSTRACT	
CAPÍTULO I.....	15
1.1. INTRODUCCIÓN.....	15
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
1.3. JUSTIFICACIÓN.....	17
1.4. OBJETIVOS.....	17
1.4.1. GENERAL:.....	17
1.4.2. ESPECÍFICOS:.....	17
CAPÍTULO II.....	18
2. MARCO TEÓRICO.....	18
2.1. INSUFICIENCIA CARDÍACA Y DIABETES MELLITUS TIPO II.....	18
2.2. FACTORES DE RIESGO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO II Y LA INSUFICIENCIA CARDIACA.....	18
2.3. FISIOPATOLOGÍA.....	18

2.3.1. RESPUESTAS NEUROHUMORALES .....	19
2.4. DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	22
2.5. TRATAMIENTO.....	23
2.6. FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS EN INSUFICIENCIA CARDIACA.	23
2.6.1. METFORMINA.....	23
2.6.2. INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA-4 (DPP-4).....	24
2.6.3. AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN-1 (GLP-1).....	24
2.6.4. INSULINA.....	25
2.6.5. SULFONILUREAS .....	25
2.6.6. TIAZOLIDINEDIONAS (GLITAZONAS) .....	25
2.6.7. INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA SGLT2 EN IC 25	
CAPÍTULO III.....	28
3. METODOLOGÍA.....	28
3.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN .....	28
3.2. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN .....	28
3.3. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	28
3.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN: .....	28
3.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:.....	28
3.4. POBLACIÓN DE ESTUDIO Y TAMAÑO DE MUESTRA .....	28
3.5. MÉTODOS DE ANÁLISIS, Y PROCESAMIENTO DE DATOS .....	30
CAPÍTULO IV. ....	38
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	38
CAPÍTULO V.....	42

5.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	42
5.1.	CONCLUSIONES .....	42
5.2.	RECOMENDACIONES.....	44
6.	BIBLIOGRAFÍA .....	45

## **ÍNDICE DE TABLAS**

<b>TABLA 1:</b> CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS HIPOGLUCEMIANTES .....	23
<b>TABLA 2:</b> RESUMEN DE DOCUMENTOS INCLUIDOS EN LA MUESTRA DE INVESTIGACIÓN .....	31

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

<b>ILUSTRACIÓN 1:</b> ESQUEMA DE BÚSQUEDA FUENTES BIBLIOGRÁFICAS .....	29
--	----

## RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la insuficiencia cardíaca (IC) son dos enfermedades crónicas no transmisibles que a menudo coexisten en la población adulta. La incidencia de la IC es aproximadamente dos veces mayor en hombres con DM2 y cinco veces mayor en mujeres con DM2. El presente estudio tiene como objetivo determinar la relación entre IC y DM2, así como los factores de riesgo identificados que contribuyen a su desarrollo, además, analizar la fisiopatología y describir el manejo farmacológico integral de ambas enfermedades.

Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal y retrospectivo, la información se recopiló en bases de datos científicas de los últimos 5 años, bajo criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron un total de 56 trabajos para el análisis.

Los mecanismos fisiopatológicos de la DM2 e IC incluyen la activación de respuestas neurohumorales como la hiperactivación del sistema nervioso simpático (SNS) y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), así como del sistema inmunológico innato a través del inflammasoma NLRP3 y vías inflamatorias, que provocan vasoconstricción, lesión celular y daño endotelial, los trastornos metabólicos como el estrés oxidativo, la glucotoxicidad, la lipotoxicidad y la resistencia a la insulina son determinantes en la remodelación cardíaca, la disfunción diastólica y sistólica, y el deterioro miocárdico. Los avances significativos en el tratamiento farmacológico en pacientes con DM2 e IC destacan los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), respaldados por ensayos clínicos como DAPA-HF, EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Y EMPEROR-Preserved, donde la dapagliflozina y empagliflozina han mostrado reducciones en hospitalizaciones por IC y mortalidad cardiovascular. La metformina sigue siendo crucial por su efecto hipoglucemiante y beneficios cardiovasculares, recomendada como terapia combinada. Los agonistas del GLP-1 también son eficaces al reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por IC, comparables a los iSGLT2. Otros tratamientos para el control glucémico, como tiazolidinedionas e inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, han sido asociados con riesgo de IC. La Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA), la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) enfatizan a los iSGLT2 como primera opción en IC sintomática ya sea como monoterapia inicial o combinada a metformina.

Se establece que la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la insuficiencia cardíaca (IC) están interrelacionadas mediante sus factores de riesgo comunes y mecanismos fisiopatológicos, el manejo integrado de ambas condiciones mejora los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes.

**Palabras claves:** Diabetes Mellitus tipo II; Insuficiencia Cardíaca; Fisiopatología; Tratamiento; Inhibidores del Cotransportador Sodio-Glucosa Tipo 2.

## ABSTRACT

The main objective of this research study was to determine the relationship between type 2 diabetes mellitus (DM2) and heart failure (HF) are two chronic no communicable diseases that often coexist in the adult population, the identified risk factors that contribute to their development, as well as to analyze the pathophysiology and describe the comprehensive pharmacological management of both diseases. The incidence of HF is approximately twice as high in men with DM2 and five times higher in women with DM2. A descriptive, cross-sectional, retrospective study was carried out; the information was compiled in scientific databases from the last 5 years, under inclusion and exclusion criteria; a total of 56 papers were selected for analysis. Significant advances in pharmacological treatment in patients with DM2 and HF highlight sodium-glucose cotransporter type 2 (iSGLT2) inhibitors, supported by clinical trials such as DAPA-HF, EMPA-REG OUTCOME, CANVAS and EMPEROR-Preserved, where dapagliflozin and empagliflozin have shown reductions in HF hospitalizations and cardiovascular mortality. Metformin remains crucial for its hypoglycemic effect and cardiovascular benefits, recommended as combination therapy. GLP-1 agonists are also effective in reducing the risk of cardiovascular death and HF hospitalization, comparable to iSGLT2. Other treatments for glycemic control, such as thiazolidinediones and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, have been associated with HF risk. The American Diabetes Association (ADA), the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC) emphasize iSGLT2 as the first choice in symptomatic HF either as initial monotherapy or combined with metformin. It is established that type 2 diabetes mellitus (DM2) and heart failure (HF) are interrelated through their common risk factors and pathophysiological mechanisms, integrated management of both conditions improves clinical outcomes and quality of life of patients.

**Keywords:** Diabetes Mellitus type II; Heart Failure; Pathophysiology; Treatment; Sodium-Glucose Cotransporter Type 2 Inhibitors.



Reviewed by:  
Marco Antonio Aquino  
ENGLISH PROFESSOR  
C.C. 1753456134

## CAPÍTULO I.

### 1.1.INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica caracterizada por la presencia de hiperglucemia secundaria a los cambios del metabolismo de hidratos de carbono debido a alteraciones en la secreción de insulina por las células beta del páncreas y de la sensibilidad a la acción de la hormona sobre los tejidos en donde actúa produciendo deterioro en corazón, vasos sanguíneos, ojos, riñones y nervios (1,2).

El mantener cifras elevadas de glucosa por un tiempo prolongado altera el proceso metabólico celular, ocasionado reducción de masa celular, degeneración de adenosín trifosfato (ATP), alteración de la lipólisis que aumenta la aterogénesis, entre otros procesos que culminan con muerte celular por glucotoxicidad, de esa forma la diabetes se asocia al incremento de riesgo cardiovascular, por el control deficiente de la glucosa, y la presencia de complicaciones microvasculares (1).

En el mundo residen 537 millones de personas con diabetes mellitus tipo 2 para 2021, se estima que esta cifra aumentará a 643 millones para 2030 y alcanzará los 783 millones para el año 2045 (1,3).

Tres de cada cuatro adultos diagnosticados con diabetes viven en países de bajos y medios recursos, esta enfermedad crónica ha sido responsable de 6,7 millones de defunciones en el año 2021, además, se ha identificado que 541 millones de adultos padecen intolerancia a la glucosa, lo que los coloca en un grupo de alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 (3).

En Ecuador el número de muerte por Diabetes Mellitus Tipo 2, excluyendo las relacionadas con enfermedad renal crónica debido a la diabetes, fue de 4.321 en 2019, de esta cifra, 1.990 correspondieron a hombres y 2.332 a mujeres, con una tasa de mortalidad de 26.6 defunciones por cada 100.000 habitantes, estos datos nos ubican en el quintil 3, que representa el 40-60% en comparación con todos los países de América Latina (4).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) (2020) destacó la importancia de investigar la interacción entre factores genéticos, fisiológicos, ambientales y de comportamiento en relación con la diabetes mellitus y las enfermedades cardiovasculares, al reconocer que estas forman parte de las enfermedades no transmisibles (ENT) o enfermedades crónicas de larga duración.

Un metaanálisis que abarcó 102 estudios prospectivos reveló que la diabetes mellitus duplica el riesgo de enfermedad coronaria (EC), accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y muerte por enfermedad vascular, independientemente de otros factores de riesgo, además, se observó que este riesgo es aún mayor en mujeres y en edades más tempranas (5).

Por lo tanto, la diabetes mellitus tipo 2 conlleva un riesgo cardiovascular significativo, siendo la insuficiencia cardíaca la complicación más frecuente, esta se manifiesta cuando hay un desequilibrio entre la capacidad del corazón para bombear sangre y las necesidades del organismo inducido por alteraciones cardíacas que muestran una fracción de eyección reducida o preservada (2).

Se ha evidenciado que la diabetes mellitus tipo 2, la enfermedad renal crónica y la insuficiencia cardiaca frecuentemente coexisten, cada una de ellas agrava el pronóstico de las otras dos, lo cual genera un círculo de retroalimentación negativa (6).

Se ha establecido que la probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca es 2,5 veces mayor en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y 1,7 veces mayor en aquellos con tolerancia alterada a la glucosa o resistencia a la insulina en comparación con personas no diabéticas, además, en pacientes mayores de 65 años con diabetes tipo 2, la coexistencia de insuficiencia cardíaca aumenta el riesgo de mortalidad en diez veces (6). La evidencia epidemiológica sugiere una asociación recíproca entre la diabetes tipo 2 y la insuficiencia cardíaca; de hecho, cada una de ellas incrementa la incidencia y agrava el pronóstico de la otra (6,7).

En conclusión, la finalidad de la presente revisión bibliográfica es determinar la relación entre de la diabetes con una de las enfermedades cardiovasculares más frecuentes, la insuficiencia cardiaca, en donde se observa que ambas patologías comparten factores de riesgo en común que repercuten con prevalencia en la salud cardiovascular y sus complicaciones, además analizar los mecanismos fisiopatológicos asociados a ambas patologías y describir el tratamiento farmacológico óptimo en pacientes diabéticos que desarrollaron insuficiencia cardiaca, resaltando la importancia de un manejo integral de ambas condiciones para mejorar los resultados clínicos y reducir el riesgo de Insuficiencia Cardiaca.

## **1.2. Planteamiento del problema**

La Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) y la Insuficiencia Cardiaca (IC) son dos de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, y se ha observado una relación bidireccional entre ambas patologías, así como los mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

Las personas con diabetes tienen de dos a tres veces más probabilidades de desarrollar enfermedades cardiovasculares en comparación con aquellas que no tienen diabetes, esta asociación se debe a múltiples factores, incluyendo la resistencia a la insulina, la inflamación crónica, la disfunción endotelial y la presencia de comorbilidades cardiovasculares como la insuficiencia cardiaca.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) (2023) menciona que en el Ecuador se registraron 4.321 de muertes por Diabetes Mellitus Tipo 2 en 2019, excluyendo aquellas relacionadas con enfermedad renal crónica debido a la diabetes, de estas muertes, 1.990 correspondieron a hombres y 2.332 a mujeres, lo que resulta en una tasa de mortalidad de 26.6 defunciones por cada 100.000 habitantes, estos datos sitúan a Ecuador en el quintil 3, representando el 40-60% en comparación con todos los países de América Latina.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la principal causa de mortalidad en todo el mundo, en el año 2015, se estima que fallecieron aproximadamente 17,7 millones de personas debido a estas enfermedades, lo que representa el 31% de todas las muertes registradas a nivel global, de este total, 7,4 millones de muertes fueron atribuidas a la

cardiopatía coronaria, mientras que 6,7 millones fueron causadas por accidentes cerebrovasculares (ACV).

Comprender la relación entre la DM2 y la IC representa un desafío significativo para la salud pública, por ende, es crucial que el personal médico adquiera un entendimiento profundo sobre la relación entre la DM2 y IC en pacientes adultos, además para ofrecer una atención cálida, fundamentada en una comunicación informativa, comprensible y adaptada al contexto sociocultural de cada individuo, para motivar a seguir las recomendaciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas.

La Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) es esencial en el campo de la salud debido a la complejidad de su manejo y al impacto sobre la calidad de vida de los pacientes, por tanto, la prevención detección temprana, control glicémico adecuado y medidas preventivas continuas son esenciales para mejorar la calidad de vida y reducir la morbimortalidad asociada a estas enfermedades. Por lo tanto, nos conduce a la pregunta central que servirá como piedra angular de esta revisión: ¿Existen mecanismos fisiopatológicos y factores de riesgo que se relacionan con el desarrollo de insuficiencia cardíaca en pacientes diabéticos?

### **1.3. Justificación**

La diabetes mellitus tipo II (DM2) es una enfermedad crónica altamente prevalente a nivel mundial. Según datos del INEC (2021) en Ecuador ocupa el tercer lugar como causa de mortalidad con 5.564 defunciones anuales. Esta enfermedad se relaciona estrechamente con la Insuficiencia cardíaca y frecuentemente pasa desapercibida, persistiendo en gran parte de la población asintomática sin diagnóstico. Los pacientes diagnosticados con DM2 enfrentan un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares en comparación con aquellos sin diabetes, resaltando la importancia de controlar adecuadamente los factores de riesgo para prevenir complicaciones cardiovasculares y a la reducción de la morbilidad y mortalidad asociada.

### **1.4. Objetivos**

#### **1.4.1. General:**

- Determinar la asociación entre diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia cardíaca en pacientes adultos.

#### **1.4.2. Específicos:**

- Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Analizar los mecanismos fisiopatológicos de la relación entre la diabetes mellitus tipo 2 y la insuficiencia cardíaca.
- Describir el tratamiento farmacológico en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca.

## CAPÍTULO II.

### 2. MARCO TEÓRICO

#### 2.1. Insuficiencia Cardíaca y Diabetes Mellitus Tipo II

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la insuficiencia cardíaca (IC), son dos enfermedades que ocurren concomitantemente, por lo tanto, su relación es compleja por los mecanismos fisiopatológicos persistentes en relación con la miocardiopatía inducida por la diabetes (8).

Alarco (2020) menciona “La IC es el segundo evento cardiovascular (CV) inicial más frecuente en pacientes con DM2, incluso tiene mayor probabilidad de ser la primera complicación cardiovascular, antes que el infarto agudo al miocardio o el accidente cerebrovascular”.

Los fenotipos más frecuentes de IC en la DM2, están estrechamente relacionados con la duración de la enfermedad, son la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (LVDD) e Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF) (9–11).

Un metaanálisis realizado por Bouthoorn et al sobre la prevalencia de los fenotipos más frecuentes de las insuficiencia cardíaca en diabéticos, en el cual se analizó 29 estudios, donde se detectaron que la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (LVDD) se encontró una prevalencia 35 % (IC 95% 24%, 46%) en la población y del 48% (IC 95% 38%, 59%) en pacientes hospitalizados y para insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF) se encontró una prevalencia del 25% (IC del 95%: 21%, 28%) en la población y del 8% (IC del 95%: 5%, 14%) en pacientes hospitalizados (9).

#### 2.2. Factores de riesgo de la Diabetes Mellitus tipo II y la Insuficiencia Cardíaca

El estudio Framingham inició en 1948 en Framingham, Massachusetts, es uno de los estudios más influyentes para investigar prospectivamente la epidemiología entre DM2 e IC y los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares incluyendo la hipertensión, el colesterol elevado, el tabaquismo, la obesidad y la diabetes, durante tres generaciones, hallaron el riesgo de IC en los pacientes con DM2 aumentaba 2 veces en los hombres con DM2 y cinco veces en las mujeres con DM2 (12).

Si bien no todos los pacientes diabéticos desarrollan insuficiencia cardíaca y viceversa, la diabetes mellitus sigue siendo uno de los factores de riesgo 4,8 veces mayor para desarrollar insuficiencia cardíaca en un futuro antes de los 40 años (13,14).

Los factores de riesgo relacionados con la DM2 e IC incluyen: edad, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad coronaria, hipertensión arterial sistémica, enfermedad arterial periférica, creatinina sérica elevada, control glicémico inadecuado, niveles elevados de HbA1c, microalbuminuria, tabaquismo y dislipidemia (14–16).

#### 2.3. Fisiopatología

La insuficiencia cardíaca en personas diabéticas es un proceso complejo que refleja la interacción multifactorial de varios sistemas compensatorios que involucra el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), péptidos natriuréticos, la resistencia a la insulina, la remodelación del ventrículo izquierdo, la neuropatía autonómica cardíaca y la inflamación, esto conlleva respuestas neurohumorales, así como alteraciones en la función y en la estructura cardíaca (17).

### **2.3.1. Respuestas neurohumorales**

#### **2.3.1.1. Sistema nervioso simpático (SNS)**

La activación inicial del SNS se desencadena por la reducción de la presión arterial a través de estímulos eferentes de los barorreceptores arteriales, provocan la liberación de norepinefrina causando vasoconstricción, estas acciones intentan revertir la disminución del gasto cardíaco y de la presión arterial a corto plazo (17).

Méndez (2020) expone “Los niveles plasmáticos elevados de norepinefrina se asocian a peor pronóstico. De esta manera el bloqueo  $\beta$ -adrenérgico mejora la función del VI y disminuye la mortalidad”

#### **2.3.1.2. Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)**

Se activa en respuesta a la disminución de la presión arterial, la estimulación  $\beta$ -adrenérgica, a través del aparato yuxtaglomerular, ubicada en los riñones, secreta la enzima renina que convierte el angiotensinógeno en angiotensina I, la cual es posteriormente se transforma en angiotensina II (AGII) por la enzima convertidora de angiotensina (ECA), la AGII incrementa la presión arterial y el filtrado glomerular (FG) al producir vasoconstricción (18).

La mayoría de los efectos fisiológicos de la AGII son mediados a través de los receptores AT-1, presentes en el músculo liso vascular, el hígado, los riñones, el corazón, los pulmones, la corteza suprarrenal, la hipófisis y el tejido adiposo, que induce la liberación de aldosterona (ALDO) lo que provoca la retención de sodio y agua, incrementando así las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial a largo plazo, causando disfunción y remodelación vascular, incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y fomenta la inflamación generando fibrosis miocárdica (18).

No obstante, estas adaptaciones pueden tener efectos nocivos, además la vasoconstricción excesiva puede deprimir la función del ventrículo izquierdo (VI), reducir la perfusión renal, lo que conlleva una disminución del filtrado glomerular (FG), y estimular la retención de sodio, empeorando las presiones de llenado ventricular, ocasionando hipertrofia del VI (18).

#### **2.3.2. Los niveles de péptidos natriuréticos (PNs)**

El péptido natriurético tipo B (BNP) y N-terminal del pro-Péptido Natriurético tipo B (NT-proBNP), están elevados en presencia de estrés cardíaco hemodinámico, estos biomarcadores plasmáticos tienen un papel regulador crucial al contrarrestar la vasoconstricción del sistema nervioso simpático (SNS), la retención de sodio y los efectos antiuréticos en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), los PNs al unirse a los receptores de los mismos, promueven la natriuresis, diuresis, vasodilatación, mejoran la relajación miocárdica y reducen la fibrosis miocárdica (19,20).

#### **2.3.3. Neuropatía autonómica cardiovascular diabética (NAC)**

Es una alteración en el control autónomo del sistema cardiovascular en pacientes diabéticos, causada por el daño a las fibras nerviosas autónomas periféricas que inervan el corazón y los vasos sanguíneos, debido a las fluctuaciones de glicemia, la dislipidemia, el

índice de masa corporal (IMC) elevado, anomalías en el control de la frecuencia cardíaca, la hemodinamia, estructura y función cardíaca, causando un daño endotelial significativo, a través de una serie de mecanismos compensatorios, entre los cuales se presenta el estrés oxidativo y las alteraciones de glucosilación, que finalmente resultan en disfunción y degeneración axonal (21).

La activación aferente del nervio vago puede afectar la función del sistema nervioso simpático y parasimpático, así como de los barorreceptores, esto puede desencadenar la muerte programada de los miocitos cardíacos, generando hipertrofia cardíaca y fibrosis (17).

La presencia de productos finales de glicación avanzada (AGEs) puede incrementar la rigidez del ventrículo izquierdo durante la diástole, al estimular directamente la acumulación de colágeno y reducir la cantidad de óxido nítrico (17). Además, en la diástole se presenta una alteración en la recaptación de  $\text{Ca}^{2+}$  en el retículo sarcoplásmico por la bomba  $\text{Ca}^{2+}$  ATPasa, el calcio se une a la troponina C para inducir la contracción miofibrilar, lo que aumenta la duración del potencial de acción y prolonga el tiempo de relajación diastólica (12).

#### **2.3.4. Resistencia a la insulina**

Es una condición caracterizada por la alteración en la actividad de la insulina a nivel celular, para disminuir los niveles de hiperglicemia, esto afecta varias vías metabólicas, incluyendo la lipólisis, la lipogénesis, la gluconeogénesis hepática y la producción de óxido nítrico, provocando una disfunción endotelial que puede representar un evento que precede a la reducción periférica de la sensibilidad a la insulina, debido al deterioro del flujo sanguíneo de los tejidos periféricos (22).

El transporte de glucosa en el tejido cardíaco se lleva a cabo mediante la proteína transportadora GLUT4, la cual también está presente en el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo, cuando la insulina se une a su receptor en la membrana celular, desencadena una serie de eventos de fosforilación que involucran al sustrato del receptor de insulina (IRS-1 y IRS-2), el fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y la proteína quinasa B (AKT), estos eventos activan la translocación de GLUT4 hacia la membrana celular, facilitando así la entrada de glucosa en la célula (22).

Hay dos vías celulares post-receptores principales implicadas las cuales son, la vía del fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3-K) y vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAP-K) (22). Cada una de estas vías confiere diferentes funciones celulares a la insulina, siendo la vía PI3-K regula el metabolismo intermedio celular, mientras que la vía MAP-K controla los procesos de crecimiento y las mitosis (22).

El aumento de la actividad del SRAA y SNS en los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos, angiotensina II y aldosterona, pueden llevar a una activación sostenida y fatiga de las vías PI3K, afectando la proteína quinasa B (AKT), esto impide la vasodilatación mediada por esta vía, así como la expresión y translocación de GLUT4 en la membrana plasmática de los cardiomiocitos, disminuyendo la captación periférica de glucosa y disponibilidad del óxido nítrico, además aumentando la resistencia a la insulina y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), en el corazón induce disfunción mitocondrial desarrollando fibrosis y rigidez cardíaca (7,22).

Además, los niveles elevados de catecolaminas y cortisol, en el plasma estimulan y activan la glicógeno-fosforilasa hepática y varias enzimas necesarias para la glucogenólisis y gluconeogénesis en el hígado, ambos procesos conducen a un aumento sostenido de la glucemia (22).

### **2.3.5. Inflamación**

La diabetes causa una condición inflamatoria mediada por el sistema inmunológico innato debido a la hiperglucemia (glucotoxicidad), la hiperlipemia (lipotoxicidad), los niveles elevados de angiotensina II y otros factores proinflamatorios desencadenan la liberación de citoquinas, quimiocinas y moléculas de adhesión en células cardíacas como TNF $\alpha$  (factor de necrosis tumoral- $\alpha$ ), IL (interleucinas; IL-1 $\beta$  e IL-6), TGF- $\beta$  (factor de crecimiento transformante- $\beta$ ), IFN- $\gamma$  (interferón- $\gamma$ ) y el regulador transcripcional inflamatorio NF $\kappa$ B (factor nuclear kappa B), que contribuyen a la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS), causando hipertrofia de cardiomiocitos, estrés mitocondrial, proliferación de fibroblastos y producción de colágeno mediante la alteración de múltiples vías de señalización(17,22–24).

La activación del inflamasoma NLRP3 desencadena una serie de respuestas inflamatorias, este proceso comienza con la activación de la caspasa-1, que convierte las formas precursoras de las citoquinas inflamatorias IL-1 $\beta$  e IL-18 en sus formas activas, estimulando la liberación del FNT $\alpha$ , que contribuyen a la inflamación del tejido local, induciendo al daño tisular y la fibrosis miocárdica, además, esta inflamación exacerbada potencia los efectos dañinos de las catecolaminas y la angiotensina II (ATII) (22,23,25).

La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y la acumulación de productos finales de glicación avanzada (AGEs), juegan roles fundamentales en la inflamación del corazón diabético estos mecanismos influyen principalmente a través de la activación de los receptores Toll-like (TLR), que son cruciales para el aumento de las respuestas del sistema inmunológico innato (17,25). La activación de estos receptores incrementa la señalización proinflamatoria, especialmente mediante la vía del NF- $\kappa$ B, lo que exagera aún más la inflamación y el daño cardíaco en la diabetes (23,25).

### **2.3.6. Lipotoxicidad**

Un aumento de los ácidos grasos libres circulantes, los cuales se acumulan principalmente en forma de triglicéridos en el tejido adiposo, sin embargo, el exceso de grasa ectópica se deposita también en órganos distintos que afecta al hígado, las células  $\beta$  pancreáticas, el músculo esquelético y el miocardio, provocando deterioro de la función mitocondrial, un fenómeno conocido como Lipotoxicidad (12,26).

La acumulación de lípidos en el hígado y el músculo esquelético conducen a inflamación crónica y resistencia a la insulina, resultando en intolerancia a la glucosa, dislipidemia e hipertensión(12,17,27).

Además, la presencia elevada de diacilglicerol y ceramida contribuye a la exacerbación de la resistencia a la insulina, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial, afectando negativamente la actividad de la proteína quinasa B (AKT) y generando condiciones propicias para la apoptosis celular dando lugar una disfunción miocárdica, proliferación de fibroblastos, producción de colágeno que unidos al depósito de ácidos

grasos contribuyen al desarrollo de fibrosis miocárdica que resulta en rigidez, hipertrofia y disfunción diastólica (12,26,27).

#### **2.4. Diagnóstico de la insuficiencia cardíaca en el paciente con diabetes mellitus tipo 2**

El diagnóstico de la insuficiencia cardíaca (IC) no muestra variación en pacientes con o sin esta condición clínica, la anamnesis y la exploración física revelan síntomas y signos inespecíficos y progresivos, por lo tanto, el electrocardiograma (ECG) ayuda a identificar la etiología de la insuficiencia cardíaca, proporcionando información crucial para planificar y supervisar el tratamiento (10).

Con respecto a los paraclínicos como los péptidos natriuréticos (PN), son en particular la fracción aminoterminal del propéptido natriurético de tipo B (NT-proBNP), que posee un alto valor predictivo negativo, contribuyen al diagnóstico inicial, pronóstico y seguimiento de la patología en cuestión (28,29)

Siendo particularmente útiles en la detección de la desestabilización de la IC crónica, con valores superiores a 300 pg/ml en estos casos, sin embargo, pueden no ser muy sensibles cuando se trata de pacientes obesos, ya que los niveles de péptidos natriuréticos (PN) disminuyen, mientras que a medida que avanza la edad de los pacientes estos biomarcadores se incrementan (10).

ADA (2024) propone una estratificación para categorizar las etapas de la insuficiencia cardíaca en pacientes diabéticos mediante la evaluación del riesgo de insuficiencia cardíaca incipiente nombrado como (etapa A) incluso identificar a personas con anomalías cardíacas asintomáticas (etapa B) con el objetivo de evitar que la insuficiencia cardíaca progrese a etapas C y D sintomáticas.

Como etapa A se clasifica al riesgo más alto de insuficiencia cardíaca en personas con diabetes, lo que significa un mayor riesgo sin síntomas, enfermedad cardíaca estructural o evidencia de biomarcadores de tensión miocárdica (30).

Con respecto a la etapa B se recomienda una ecocardiografía para detectar enfermedades cardíacas estructurales y utilizar índices ecocardiográficos Doppler para identificar signos de disfunción diastólica y aumento de las presiones, además, se aconseja el uso de inhibidores de la ECA/BRA y bloqueadores  $\beta$  para disminuir el riesgo de progresión a insuficiencia cardíaca sintomática en estadio C (30).

Estudios de imagen como la radiografía de tórax puede resultar útil para el diagnóstico diferencial con la disnea de origen pulmonar, y en el contexto de la infección por coronavirus de tipo 2 (SARS CoV-2), donde los típicos infiltrados periféricos de esta infección son distintos del engrosamiento hilar en comparación con los infiltrados centrales en alas de mariposa característicos de la IC (10).

La ecocardiografía transtorácica es considerada como el Gold estándar para confirmar el diagnóstico en pacientes con sospecha de insuficiencia cardíaca (IC), proporcionando datos sobre posibles anomalías estructurales y desempeña una función crucial en la identificación del tipo de IC (31).

La ecocardiografía está diseñada para evaluar la función sistólica del ventrículo, estimar las dimensiones de las cavidades cardíacas y detectar la presencia de derrame pericárdico o alteraciones valvulares importantes, pero debido a que es poco accesible su uso está restringido para ser utilizada como herramienta diagnóstica de primera línea (10).

## 2.5. Tratamiento

La presencia de insuficiencia cardíaca en pacientes diabéticos ha llevado a que los algoritmos de tratamiento actuales se centren no sólo en la enfermedad principal, sino también en las comorbilidades que pueda tener el paciente, mejorando así su calidad de vida, además, se ha reportado que un mayor nivel de actividad física, mejor resistencia cardiorrespiratoria y un índice de masa corporal (IMC) adecuado para la estatura están asociados con un menor riesgo de insuficiencia cardíaca (32).

Los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el sistema nervioso simpático (SNS) han demostrado interrumpir y revertir el remodelado cardíaco, mejorar la función ventricular y disminuir tanto la morbilidad como la mortalidad (32). Sin embargo, los medicamentos para la diabetes tienen diferentes efectos directos en pacientes con insuficiencia cardíaca, por lo tanto, es importante priorizar aquellos que sean seguros y que reduzcan los eventos relacionados con la insuficiencia cardíaca (32).

## 2.6. Fármacos antidiabéticos en insuficiencia cardiaca

Los fármacos antidiabéticos se pueden clasificar según su impacto en el riesgo cardiovascular en cuatro grupos (33). Las Sociedades Europea y Americana de Cardiología tienen una postura clara respecto al riesgo cardiovascular de estos medicamentos en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) los clasifica en:

**Tabla 1:** Clasificación de los fármacos hipoglucemiantes

- 
1. Fármacos que incrementan el riesgo de IC: tiazolidinedionas y saxagliptina

---

  2. Fármacos que pueden aumentar el riesgo de IC: sulfonilureas e insulina

---

  3. Fármacos que se pueden usar con seguridad en IC: metformina, agonistas del receptor de GLP-1 (AR-GLP 1) y algunos Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (Idpp4), acarbosa

---

  4. Fármacos que reducen el riesgo de IC: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2)

---

*Nota.* Autor: García et al (2021).

### 2.6.1. Metformina

Se estableció como el primer agente hipoglucemiante con beneficios cardiovasculares comprobados en el estudio aleatorizado y prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS), este estudio incluyó a 753 personas con sobrepeso y diabetes tipo 2 recién diagnosticada con un seguimiento de 10 años, posterior al ensayo se encontró un riesgo relativo (RR) 0,79 con un índice de confianza (IC 95% 0,66-0,95), a partir de estos resultados, se consolidó como el tratamiento estándar de la diabetes tipo 2 (33,34).

La metformina produce efectos positivos sobre la miocardiopatía diabética, glucotoxicidad, lipotoxicidad y la disfunción ventricular mediante la disminución de la

gluconeogénesis hepática, la activación de vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAP-K), la absorción intestinal de glucosa mejora la sensibilidad a la insulina al incrementar la utilización periférica de la misma, la inhibición de la inflamación y el estrés oxidativo (35,36).

Un metaanálisis realizado en el 2021, de nueve estudios observacionales de cohorte que abarcó a 34,504 pacientes con MD2 e IC, de los cuales 6,624 recibieron metformina y el resto se fueron tratados principalmente con sulfonilureas, se encontró una reducción de riesgo de mortalidad en los pacientes que recibieron metformina con un riesgo relativo de 0,80 [IC 95%: 0,73-0,88,  $p < 0,001$ ] (13,36).

### **2.6.2. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4)**

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV son enzimas que inactivan el GLP-1, encargado de la estimulación de la insulina, la supresión del glucagón y el retraso del vaciamiento gástrico, de esa forma mejoran los efectos y sensibilidad a la insulina, además al inducir la síntesis de óxido nítrico endotelial y regular la inflamación pueden generar efectos cardiovasculares beneficiosos (36). Hay cuatro inhibidores de la DPP-4 aprobados por la FDA para el tratamiento de la DM2: saxagliptina, alogliptina, sitagliptina y linagliptina.

En el estudio SAVOR-TIMI 53, que incluyó a 16,492 pacientes con diabetes mellitus manteniendo un seguimiento de 2.1 años, se observó que la saxagliptina aumentaba significativamente el riesgo de padecer insuficiencia cardíaca, con un Hazard Ratio (HR) de 1.27 (IC 95%: 1.07-1.51) (37). Sin embargo, otros inhibidores de la DPP4 como la linagliptina, sitagliptina y alogliptina no mostraron un aumento significativo en los eventos de insuficiencia cardíaca en ensayos clínicos (37).

### **2.6.3. Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1)**

Se ha establecido que los agonistas del receptor de GLP-1 pueden reducir de manera significativa los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y el peso corporal mediante la estimulación de la liberación de insulina y la inhibición del glucagón, lo que se asocia a beneficios cardioprotectores en pacientes con diabetes tipo 2 (38–40).

Una revisión sistemática con metaanálisis analizó de 7 ensayos clínicos con 56.006 pacientes diabéticos en tratamiento con los GLP-1 [(ELIXA (lixisenatida), LEADER (liraglutida), SUSTAIN-6 (semaglutida), EXSCEL (exenatida), Harmony Outcomes (albiglutida), REWIND (dulaglutida) y PIONEER 6 (semaglutida oral)], en donde se encontró una disminución en el riesgo de muerte por causas cardiovasculares del 12% (HR 0.88; IC 95% 0.82–0.94;  $p < 0,001$ ), así como una reducción del 9% en el ingreso hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR 0.91, IC 95% 0.83–0.99;  $p = 0,028$ ) (39).

Se identificó un metaanálisis donde evaluaron la eficacia de los GLP-1 mediante la revisión de ocho ensayos, el cual mencionan el ensayo SUSTAIN-3 controlado y aleatorizado con una duración de 56 semanas, se obtuvieron resultados donde la Semaglutida redujo la HbA1c en comparación con la Exenatida (–1,5 % frente a –0,9 %,  $p < 0,0001$ ), también se observó una mayor pérdida de peso corporal frente a la Exenatida (–5,6 kg frente a –1,9 kg,  $p < 0,0001$ ) (38).

Además, menciona que en el ensayo aleatorizado SUSTAIN-10 de 30 semanas de duración comparó 1,8 mg de Liraglutida al día con 1 mg de Semaglutida una vez a la semana, se mostró mejores resultados de la Semaglutida en comparación con la Liraglutida en la

reducción de niveles de HbA1c (-1,7 % frente a -1,0 %,  $p < 0,0001$ ) y en la pérdida de peso corporal (-5,8 kg frente a -1,9 kg,  $p < 0,0001$ ) (38).

#### **2.6.4. Insulina**

La insulina es una hormona que posee una alta capacidad para retener sodio, lo cual puede agravar la retención de líquidos en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca, por lo tanto, se debe tener precaución al comenzar el tratamiento.

Sin embargo, análisis retrospectivos de ensayos aleatorios y bases de datos administrativas han demostrado resultados desfavorables con el uso de insulina, por lo tanto, si se prescribe insulina a un paciente con insuficiencia cardíaca, se debe mantener una monitorización continua para detectar cualquier síntoma o signo de descompensación de la insuficiencia cardíaca después del inicio del tratamiento (41).

#### **2.6.5. Sulfonilureas**

Las sulfonilureas estimulan la liberación de insulina a nivel pancreático a través de las células  $\beta$ , disminuyendo los niveles de glucosa, además están asociadas a riesgo de hipoglucemia moderada (36).

Un estudio de cohorte retrospectivo analizó una base de datos del Reino Unido de 91.521 pacientes con DM2 e IC, en donde comparó las sulfonilureas de primera con las de segunda generación y se encontró que las sulfonilureas de primera generación se asociaron en el riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares, no obstante, los índices de riesgo variaron de [1,29 (1,17 a 1,44)] a [1,46 (1,32 a 1,63);] y sulfonilureas de segunda generación con un aumento del riesgo de IC, oscilaron entre [1,18 (1,04 a 1,34)] a [1,30 (1,22 a 1,38)] (36).

#### **2.6.6. Tiazolidinedionas (glitazonas)**

Este grupo de fármacos se ha asociado con la retención de sodio y agua, lo cual aumenta el riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y hospitalización, por lo tanto, no están recomendados para pacientes con esta condición (41).

Además, en un ensayo aleatorizado se ha observado un aumento significativo en el riesgo de infarto de miocardio (HR, 1.43; IC 95%, 1.03-1.98) en pacientes tratados con rosiglitazona en comparación con aquellos que recibieron placebo, con un leve incremento en las muertes por enfermedad cardiovascular (HR, 1.64; IC 95%, 0.98-2.74), estos hallazgos fueron confirmados mediante un análisis interno realizado por la FDA, quien emitió de una advertencia de recuadro negro para el uso de rosiglitazona en el año 2007 (42).

#### **2.6.7. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa SGLT2 en IC**

Los inhibidores SGLT2 son fármacos innovadores desarrollados para reducir los niveles séricos de hemoglobina glicosilada (HbA1c), mediante la inhibición del cotransportador SGLT2 en el túbulo proximal, por el cual el 90 % de la glucosa es reabsorbida y el 10 % restante se reabsorbe en la parte más distal del mismo por el cotransportador SGLT1, por lo cual la inhibición del cotransportador SGLT2 ocasiona un efecto glucosúrico y natriurético (15,33).

En un metaanálisis conformado por ocho ensayos controlados aleatorios que compararon los SGLT2 vs placebo que incluyó a 55,763 pacientes con diabetes tipo 2, los SGLT2 demostraron una reducción en el riesgo de hospitalización por IC en comparación con el placebo (RR: 0,63; IC del 95%: 0,53 a 0,74;  $P < 0,00001$ ) y de mortalidad por causa cardiovascular (RR: 0,78; IC del 95%: 0,62 a 0,99;  $P = 0,04$ ) (43,44).

De esa manera han demostrado que los inhibidores SGLT2 reducen significativamente la mortalidad cardiovascular y reducción de ingreso a hospitalización por IC en pacientes con DM2, independientemente de la presencia de una enfermedad cardiovascular preexistente (15,45).

Para respaldar los efectos protectores de los inhibidores SGLT2, se mencionan varios mecanismos que se consideran responsables de sus beneficios como: el aumento de la excreción de sodio y agua (diuresis/natriuresis), la disminución de la presión arterial, la estimulación la producción de glóbulos rojos (eritropoyesis), el incrementando el metabolismo energético del corazón, la reducción de la cascada de inflamación, la disminución del estrés oxidativo e inhiben la actividad del sistema nervioso simpático (SNS) y sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), en consecuencia, evita la remodelación cardiovascular y acumulación de tejido adiposo epicárdico, mejorando la función cardiovascular (46–48).

La Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA), la Asociación Europea para el estudio de la Diabetes (EASD) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) sugiere que los inhibidores de SGLT-2 o los agonistas del receptor GLP-1 deben ser la primera línea de elección en caso de riesgo cardiovascular alto o muy alto, o de la presencia de comorbilidad cardiovascular (48,49).

En personas con diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca estable, sea con fracción de eyección conservada o reducida, se recomienda el uso de un inhibidor de SGLT2, esta recomendación se basa en los resultados de una serie de ensayos que han demostrado beneficios como, la reducción de riesgo de empeoramiento de insuficiencia cardíaca y la disminución de muerte cardiovascular (30).

En pacientes con insuficiencia cardíaca asintomática en estadio B, el uso de un inhibidor de SGLT2 disminuye el riesgo de hospitalización, incluso se sugiere el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina /bloqueadores de los receptores de angiotensina II y  $\beta$ -bloqueadores para disminuir el progreso a IC sintomática estadio C, dicha condición que requiere de un enfoque multidisciplinario con la finalidad de optimizar el tratamiento (30).

El estudio DAPA-HF (Dapagliflozin And Prevention of Adverse Results in Heart Failure), es uno de los pioneros en este ámbito, este ensayo clínico prospectivo aleatorizado doble ciego, se evaluaron a 4.744 pacientes con IC de clase II, III o IV de NYHA y con FEVI  $<$  o igual 40% (HFpEF) con un seguimiento de 18,2 meses en el cual se administró a un grupo 10 mg de dapagliflozina a comparación con el grupo con placebo, obteniendo una reducción del 26% en cuanto a la mortalidad cardiovascular e ingresos a hospitalización por insuficiencia cardíaca en paciente con diabetes mellitus tipo 2 (HR 0.70 95% IC 0.59-0.83) (50–52).

Con posterioridad se llevó a cabo un ensayo aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, doble ciego EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction), reportó resultados equivalentes a la dapagliflozina en la reducción del 25% de mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por IC en paciente con DM2 (HR 0.89; IC 95% 0.73-1.09) (52,53).

A diferencia del estudio DAPA-HF, los participantes en este ensayo mostraron una función ventricular más comprometida, niveles elevados de NT-ProBNP (52). Sin embargo,

los pacientes reclutados en DAPA-HF tenían una peor clase funcional y un historial más frecuente de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, es importante destacar que esta mejoría se observó de manera consistente, independientemente de la presencia de diabetes y sin efectos adversos graves atribuibles a los medicamentos (52).

El programa CANVAS (CANVAS Y CANVAS -R), integró los datos de dos ensayos aleatorizados y doble ciego, que incluyeron a 10,142 pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular, los participantes fueron asignados en dos grupos: uno recibió canagliflozina y el otro recibió placebo, con un seguimiento promedio de 188.2 semanas (54).

Para demostrar la seguridad cardiovascular, se respaldó por una tasa menor de canagliflozina frente al grupo placebo representando una tasa de 26.9 frente a 31,5 por 1000 pacientes por año; (HR) de 0,86 (IC 95% 0,75 – 0,97; p inferior 0,001 para la no inferioridad y p 0,02 para superioridad), además el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (ICC) fue reducido evidentemente HR 0,67 (IC 95% 0,52-0,87) (54).

Estos resultados sugieren que los inhibidores de SGLT2 son efectivos para prevenir la insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes tipo 2 y antecedentes de enfermedad cardiovascular (55).

Del mismo modo el estudio EMPEROR-Preserved ha marcado un hito en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, siendo el primer ensayo que mostró resultados positivos para un fármaco en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada (55,56).

En este estudio EMPEROR-Preserved aleatorizado doble ciego, estuvo conformado 5.988 pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección superior al 40% (HFmrEF), con un seguimiento promedio de 26.2 meses, se administró 10 mg de empagliflozina a un grupo de pacientes y el restante el placebo, los resultados mostraron que el uso de empagliflozina se asoció con una reducción del 21% en el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por IC (HR 0.71; 0.95% IC 0.6-0.83) (55).

El estudio DELIVER proporcionará información sobre el efecto de la dapagliflozina, este ensayo aleatorizado de 6.263 pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo superior al 40% (HFmrEF), con un seguimiento promedio de 2,3 años, se compararon 10 mg de dapagliflozina una vez al día vs la administración terapéutica con placebo, el evento primario ocurrió en 512 de los 3.131 pacientes (16,4%) en el grupo de dapagliflozina, mientras que en el grupo de placebo ocurrió en 610 de los 3.132 pacientes (19,5%) (HR 0,82; IC 95%, 0,73 a 0,92; P<0,001) (55). La mortalidad cardiovascular fue del 7,4% y del 8,3% (HR 0,88; IC del 95%, 0,74-1,05) respectivamente, mientras que el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca se observó en el 11,8% con la dapagliflozina y 14,5% en el placebo (HR 0,79; IC del 95%, 0,69-0,91) (51,55).

Estos beneficios se observan tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados, por lo que se recomienda considerar estos medicamentos como una terapia fundamental para todos los pacientes con insuficiencia cardíaca, independientemente de su función ventricular y el entorno de atención (51).

## CAPÍTULO III.

### 3. METODOLOGÍA

#### 3.1. Tipo de Investigación

EL presente estudio corresponde a una revisión bibliográfica que se enmarca en un estudio cualitativo de carácter observacional, descriptivo, ya que se integró y consolidó información clave dentro de un marco coherente, se enfocó en reunir y analizar la literatura publicada en los últimos cinco años y publicaciones clásicas de última edición, se utilizó diversas bases de datos científicas, guías de manejo clínico y recursos médicos tanto a nivel nacional como internacional, disponibles en inglés y español, con el objetivo de recopilar la información actualizada sobre la relación entre la diabetes mellitus tipo 2 y la insuficiencia cardiaca en pacientes adultos y su tratamiento mediante una revisión bibliográfica.

#### 3.2. Diseño de Investigación

La presente revisión bibliográfica tiene como diseño de investigación de nivel descriptivo, de corte transversal y de carácter retrospectivo, ya que nos permitió llevar a cabo una revisión de la literatura no sistemática para obtener información actualizada sobre el problema de investigación.

#### 3.3. Técnicas de recolección de Datos

La obtención de información se realizó en bases de datos médicos y científicos como Google Scholar, Pubmed, Elsevier, Scielo y Scopus mediante descriptores de ciencias de la salud en base a las palabras claves de la investigación para facilitar la búsqueda y recolección de información relevante como revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y guías clínicas terapéuticas, además, se establecieron criterios específicos de inclusión y exclusión para evaluar las características de los artículos seleccionados. Tras seleccionar los documentos idóneos para el tema de investigación, se llevó a cabo un análisis bibliométrico de cada uno para garantizar el impacto de la información contenida, se relacione con el tema de investigación.

##### 3.3.1. Criterios de inclusión:

- Investigaciones publicadas en los últimos 5 años
- Publicaciones en revistas científicas indexadas con acceso abierto.
- Artículos escritos en idioma inglés y español.
- 

##### 3.3.2. Criterios de exclusión:

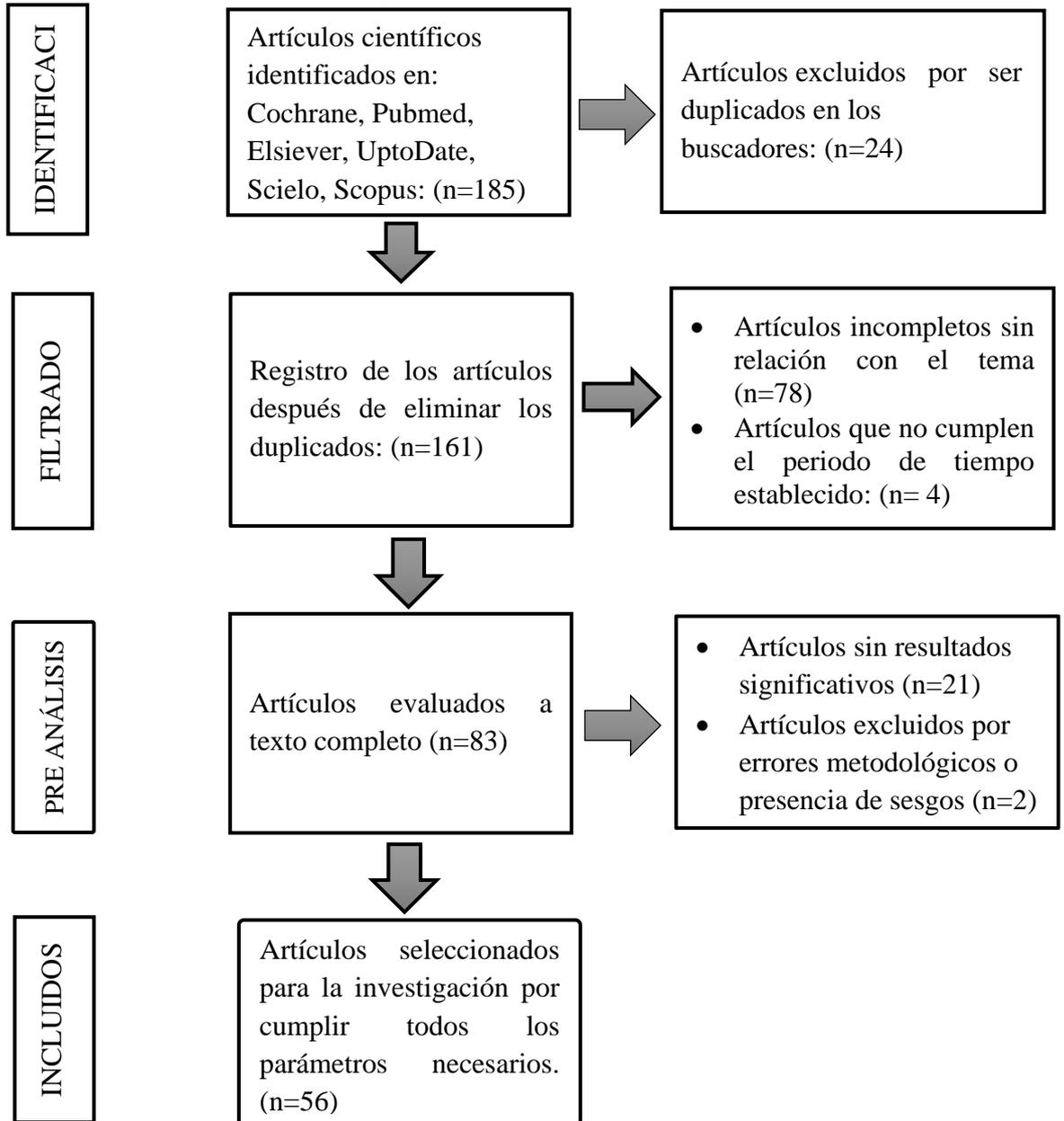
- Artículos que contengan información ambigua no pertinente con el tema de investigación.
- Publicaciones cuya fuente original es desconocida.

#### 3.4. Población de estudio y tamaño de muestra

La presente revisión bibliográfica no sistemática tuvo como universo 185 artículos científicos, es decir, la totalidad de la información publicada en los últimos 5 años, mediante

el análisis de documentos de carácter científico fueron incluidos 56 documentos cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión de forma adecuada a la muestra de investigación, se realizó un flujograma de identificación y selección de información idónea con la relación y tratamiento entre la diabetes mellitus tipo II y la insuficiencia cardiaca (figura 1), recolectados de las bases de datos médicos científicos como, Cochrane, Pubmed, Elsevier, UptoDate, Scielo, Scopus.

**Ilustración 1:** Esquema de búsqueda fuentes bibliográficas



Fuente: elaboración propia

### **3.5.Métodos de análisis, y procesamiento de datos**

Se realizó un análisis bibliométrico, cuya herramienta nos proporciona datos sobre diversos aspectos de la literatura científica y a su vez permite conocer y mejorar el impacto de la investigación científica de interés mediante el análisis crítico de los datos bibliográficos, sobre todo de los estudios que presenten un mayor impacto.

Todos los documentos recolectados de la muestra de investigación fueron organizados y analizados para generar una síntesis descriptiva de la información que nos permite proporcionar conclusiones y recomendaciones del estudio, de esta forma cumpliendo los objetivos planteados y dando respuesta a la pregunta de investigación formulada inicialmente.

**Tabla 2:** Resumen de documentos incluidos en la muestra de investigación

Nº	Autores y tema	Año	Resultados
1	Harreiter & Roden. Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention	2022	Describe características de la diabetes mellitus tipo 2, la importancia del control de la HbA1c para un diagnóstico temprano y prevenir complicaciones cardiovasculares.
2	Jerez et al. Fisiopatología y alteraciones clínicas de la diabetes mellitus tipo 2.	2023	Mediante la revisión bibliográfica identifica que la DM2 su fisiopatología y complicaciones terapéuticas de esta patología en cuestión.
3	International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation	2021	Resultados estadísticos actualizados referentes a la incidencia y prevalencia de dm2 en la población a nivel mundial y en Latinoamérica
4	OMS & OPS. Perfil de carga de enfermedad por diabetes 2023: Ecuador	2023	Aporta datos epidemiológicos que corroboran el gran problema de salud pública que representa esta patología a nivel mundial, Latinoamérica y en Ecuador.
5	Guamán et al. Diabetes y enfermedad cardiovascular.	2021	La DM y IC son relevantes por lo que se ha avanzado en cuantos a su terapéutica para su prevención o disminución de progresión en estos pacientes con esta condición clínica
6	González et al. Diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca y enfermedad renal crónica. Revista Colombiana de Cardiología	2020	La DM2 y IC son consideradas pandemias por su alta prevalencia, además DM2 un factor de riesgo de IC demostrado en estudios observacionales con dos a cuatro veces de riesgo de IC en pacientes con diabetes a comparación de los que no tiene diabetes.
7	Rodríguez & Contreras. De la insuficiencia cardíaca a la diabetes. ¿Existe un mecanismo común?	2020	Exponen los mecanismos de desarrollo de diabetes en pacientes con insuficiencia cardiaca.
8	Formiga et al. Insuficiencia cardíaca y diabetes: la confrontación de dos grandes epidemias del siglo XXI.	2020	Aporta la asociación bidireccional de la IC Y DM2, clínica y pronóstico desfavorable en los pacientes afectados.
9	Hoek et al. Epidemiology of heart failure in diabetes: a disease in disguise	2024	Detalla la fisiopatología, tratamiento y pronóstico de la IC y DM2 para lograr un diagnóstico preciso y oportuno de ambas condiciones interrelacionadas.
10	Alarco. Diabetes e Insuficiencia Cardíaca	2020	Indica el aporte hipoglucémico y cardioprotector de los iSGLT2 en la insuficiencia cardiaca en pacientes con DM2.
11	Schütt et al. Diabetes mellitus and the heart	2019	Expone el riesgo cardiovascular en categorías de muy alto, alto y moderado en pacientes con DM2.
12	Nakamura et al. Pathophysiology and Treatment of Diabetic Cardiomyopathy and Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. International Journal of Molecular Sciences	2022	Describe los mecanismos fisiopatológicos de la DM2 desarrolla insuficiencia cardiaca, por Activación crónica de mecanismos neurohumorales, inflamación y estrés oxidativo, provocando remodelación cardiovascular.

13	Schernthaner et al. Metformin and the heart: Update on mechanisms of cardiovascular protection with special reference to comorbid type 2 diabetes and heart failure. Metabolism	2022	La metformina fue el primer hipoglucemiante usado en DM2 respaldada por el estudio UKPDS consolidándose como tratamiento estándar por beneficios cardiovasculares.
14	Park. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Diabetes	2021	Indica los fármacos que favorecen a los pacientes con IC y DM2 en cuanto a su mortalidad y la morbilidad de ambas patologías
15	Bevacquar et al. Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 en la insuficiencia cardíaca.		Expone los mecanismos fisiopatológicos de los iSGLT2, destacando efectos cardioprotectores evidentes para la terapia de pacientes con DM2 e IC.
16	Ceriello et al. Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management	2021	Describe los mecanismos fisiopatológicos que conllevan al desarrollo de IC en presencia de DM2
17	Méndez et al. Insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus tipo 2	2020	Señala acerca de los mecanismos fisiopatológicos asociados al desarrollo de IC en pacientes con DM2.
18	Ciau & Betancur. Sistema renina-angiotensina (SRA) en las patologías cardiovasculares: papel sobre la hipertensión arterial.	2021	El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) controla la presión arterial, la actividad del tono vascular y la volemia, además de influir en la transmisión del sistema nervioso simpático.
19	Mueller et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations	2019	Los biomarcadores NP tipo B (BNP) y NT-proBNP son cruciales en la evaluación del estrés cardíaco debido a su capacidad para promover la vasodilatación y la inhibición de sistemas neurohumorales.
20	Sinnenberg & Givertz. Acute heart failure	2020	Proporciona estudios clínicos sobre el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la insuficiencia cardíaca (IC), enfocándose en el riesgo cardiovascular asociado con diferentes clases de hipoglucemiantes.
21	Espinales et al. Neuropatía autonómica cardiovascular diabética	2022	La neuropatía autonómica cardiovascular diabética se caracteriza por un deterioro en el control autónomo debido al daño en las fibras nerviosas autonómicas periféricas que inervan el corazón y los vasos sanguíneos.
22	Márquez et al. La insuficiencia cardíaca crónica propicia la aparición de diabetes mellitus tipo 2.	2023	Describe La alteración de las vías metabólicas debido a la resistencia a la insulina afecta la regulación de la vasodilatación y la translocación del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT 4) en los miocardiocitos, comprometiendo la función normal del corazón.
23	Ritchie & Abel. Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease	2020	Expone la inflamación mediada por el sistema inmunológico innato por glucotoxicidad, lipotoxicidad, elevación de AGII y vías proinflamatorias.

24	Tan et al. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence.	2020	Describe los mecanismos de la inflamación cardíaca mediante la liberación de citoquinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno, que conducen a hipertrofia y fibrosis cardíaca
25	Xu et al. Relevant mediators involved in and therapies targeting the inflammatory response induced by activation of the NLRP3 inflammasome in ischemic stroke.	2021	Menciona como la activación del inflamasoma NLRP3 desencadena una serie de respuestas inflamatorias como activación de la caspasa-1, IL-1 $\beta$ e IL-18, FNT $\alpha$ induciendo al daño tisular y la fibrosis miocárdica
26	Barbosa. Miocardiopatía diabética: interrogantes sobre una patología emergente	2023	Expone la lipotoxicidad como el aumento ácidos grasos libres circulantes (triglicéridos) y grasa ectópica que se depositan en hígado, células b pancreáticas, musculo esquelético y miocardio
27	Navarro & Vinocour. Cardiomiopatía diabética: entidad poco conocida y el impacto terapéutico de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el miocardio diabético.	2019	Menciona la acumulación de lípidos provoca un estado de inflamación crónica y resistencia a la insulina, contribuyendo así al desarrollo de complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2.
28	Pandey et al. Biomarker-Based Risk Prediction of Incident Heart Failure in Pre-Diabetes and Diabetes.	2021	utilizados en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca incluyen biomarcadores como el péptido natriurético tipo B (BNP) y su precursor N-terminal (NT-proBNP).
29	Yeung et al. Biomarkers for the Diagnosis of Heart Failure in People with Diabetes: A Consensus Report from Diabetes Technology Society	2023	Establece que los biomarcadores deben ser utilizados de manera eficaz y práctica para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en pacientes diabéticos.
30	ADA. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2024	2024	Menciona la ADA describe los estadios de IC por etapas, A y B asintomáticas y C y D sintomáticas para facilitar el diagnóstico y tratamiento adecuado.
31	Hamza et al. Three-Dimensional Echocardiography in Evaluating LA Volumes and Functions in Diabetic Normotensive Patients without Symptomatic Cardiovascular Disease	2020	Reporta a la ecocardiografía transtorácica como el gol estándar para confirmación del diagnóstico de IC.
32	Adán et al. Algoritmo de tratamiento de la insuficiencia cardíaca en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 de la red GDPS	2020	Indica acerca de los fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y al sistema nervioso simpático (SNS) han demostrado interrumpir y revertir el remodelado cardíaco, mejorando así la función ventricular.

33	García et al. Antidiabéticos en Insuficiencia Cardíaca. Revista Uruguaya de Medicina Interna	2021	Señala la clasificación de los hipoglucemiantes utilizados en diabetes tipo 2 según su impacto en el riesgo cardiovascular
34	Kulaczkowska et al. Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: a review	2021	Indica a la metformina como el primer agente hipoglucemiante respaldado por UKPDS, consolidándose como tratamiento estándar en DM2 e IC debido a sus efectos cardioprotectores.
35	Li & Li. Cardiovascular Protection by Metformin: Latest Advances in Basic and Clinical Research	2023	Indican como la metformina reduce la gluconeogénesis hepática, activa la vía MAP-K y mejora la sensibilidad a la insulina.
36	Shen & Greenberg. Diabetes Management in Patients with Heart Failure	2021	Señala como los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV inactivan el GLP-1, estimulan la insulina, suprimen el glucagón y retrasan el vaciamiento gástrico.
37	López et al. Prevention of Cardiac Adverse Events Associated With the Use of Drugs in Patients With Severe Mental Illness: Case Report	2019	Describe sobre la saxagliptina incrementa significativamente el riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes mellitus.
38	Hu et al. A Review and Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of Using Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists	2024	Aporta datos estadísticos sobre los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) en relación con los efectos beneficiosos en el control glucémico, pérdida de peso, y resultados cardiovasculares y renales en pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad, siendo la semaglutida destacada por su superioridad en varios de estos aspectos.
39	Kristensen 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	2019	Contribuye con datos estadísticos sobre los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) mediante una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos sobre resultados cardiovasculares.
40	Kosiborod et al. Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes	2024	Proporciona datos estadísticos sobre la semaglutida demostró una mayor reducción en los síntomas de insuficiencia cardíaca y limitaciones físicas, además de una mayor pérdida de peso, en los pacientes con insuficiencia cardíaca relacionada con la obesidad con fracción de eyección conservada y diabetes tipo 2
41	McDonagh et al. Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica	2022	Las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología proporcionan recomendaciones basadas en evidencia para ayudar a los médicos en la toma de decisiones sobre el tratamiento cardiovascular.

42	Talha et al. Glucocentric Drugs in Cardiovascular Disease Protection and Heart Failure	2022	Expone un ensayo aleatorizado, se observó un aumento significativo en el riesgo de infarto de miocardio entre pacientes tratados con rosiglitazona, además de un incremento en las muertes por enfermedad cardiovascular.
43	Zhang et al. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Reduce the Risk of Heart Failure Hospitalization in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	2020	Aporta los riesgos, morbilidad y mortalidad de los iSGLT-2 pueden reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, MACE y muerte cardiovascular, por lo tanto, pueden ser una opción ideal para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y insuficiencia cardíaca.
44	Butler et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis	2020	Aporta datos estadísticos sobre los inhibidores de SGLT2 han demostrado resultados cardiovasculares significativos en estudios clínicos, incluyendo reducción en la mortalidad cardiovascular y beneficios en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y diabetes mellitus tipo 2.
45	Chen et al. Time to Benefit of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Among Patients With Heart Failure	2023	Artículo que expone los principales beneficios clínicos en la reducción de la muerte CV o el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, lo que sugiere que su uso puede ser beneficioso para la mayoría de las personas con insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus tipo 2.
46	Lee et al. Describe la eficacia del tratamiento con inhibidores de SGLT2 y la variabilidad en la selectividad SGLT2/SGLT1, tienen efectos distintos en pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus tipo 2	2022	La eficacia de los inhibidores de SGLT2 en la reducción del riesgo de muerte CV total o HHF es consistente con los estudios previos. El régimen es beneficioso para reducir la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca y los eventos CV adversos importantes en aquellos sin insuficiencia cardíaca. La diferente selectividad de SGLT2/SGLT1 puede diferir en los efectos del tratamiento en pacientes con y sin insuficiencia cardíaca.
47	Natali et al. Effects of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiac structure and function: a narrative review of clinical evidence	2021	Describe los agonistas del receptor GLP-1 y los inhibidores SGLT-2 muestran efectos positivos en la protección cardiovascular, los iSGLT-2 tienen beneficios significativos en la función cardíaca y la prevención de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en pacientes de alto riesgo.
48	Triposkiadis et al. Diabetes Mellitus and Heart Failure	2021	Describe los efectos protectores de los inhibidores SGLT2 mediante la inhibición de mecanismos neurohumorales e inflamación que cursa la remodelación del cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia cardíaca.

<b>49</b>	Lee & Sattar. A review of current key guidelines for managing high-risk patients with diabetes and heart failure and future prospects	2023	Menciona a los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa son el tratamiento recomendado actualmente para pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática.
<b>50</b>	Inzucchi et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction by baseline glycaemic status (DELIVER): a subgroup analysis from an international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial	2022	Artículo que expone la eficacia y seguridad de dapagliflozina oral se asoció con una reducción en el resultado primario de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o mortalidad cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus tipo 2.
<b>51</b>	Solomon et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction	2022	Describe los efectos de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo levemente reducida y diabetes tipo 2, reduciendo el riesgo combinado de deterioro de la insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular en esta población de pacientes.
<b>52</b>	Garnica et al. Documento de consenso sobre el uso de los iSGLT2 en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2	2021	Aporta datos estadísticos sobre los efectos de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF) e diabetes tipo 2, los resultados mostraron una reducción del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular
<b>53</b>	Fitchett et al. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial	2019	Este estudio aportó que empagliflozina reduce significativamente el riesgo de eventos y mortalidad cardiovascular, así como hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes tipo 2.
<b>54</b>	Figtree et al. Effects of Canagliflozin on Heart Failure Outcomes Associated With Preserved and Reduced Ejection Fraction in Type 2 Diabetes Mellitus	2019	Aporta a la canagliflozina redujo globalmente el riesgo de eventos de insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular.
<b>55</b>	Anker et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction	2020	Aporta datos estadísticos sobre la seguridad y eficacia de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección reducida (HFrEF) y diabetes mellitus tipo 2.
<b>56</b>	Rao. Use of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Clinical Practice for Heart Failure	2022	Aborda el uso de inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa (iSGLT-2) (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina), en la reducción del riesgo

	Prevention and Treatment: Beyond Type 2 Diabetes. A Narrative Review		de mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en paciente con diabetes tipo 2.
--	--	--	--

Fuente: elaboración propia.

## CAPÍTULO IV.

### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La Diabetes Mellitus tipo II y la Insuficiencia Cardíaca, son dos enfermedades que a menudo coexisten y cada una de ellas agrava el pronóstico de la otra, en un metaanálisis realizado por Bouthoorn, se detectaron los fenotipos más frecuentes de insuficiencia cardíaca en diabéticos, a la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (LVDD) tiene una prevalencia del 48% en pacientes hospitalizados y la HFpEF reporta una prevalencia del 8% (IC del 95%: 5%, 14%) en pacientes hospitalizados, estos fenotipos están estrechamente relacionados con la duración de la enfermedad.

El estudio Framingham identificó factores de riesgo como obesidad, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo y diabetes para el desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC) y concluyó que la incidencia de IC es aproximadamente dos veces mayor en hombres con DM2 y cinco veces mayor en mujeres con DM2.

Este campo de estudio está limitado, ya que no se hallaron estudios de libre acceso sobre ensayos clínicos que expongan la importancia de los factores de riesgo en pacientes con DM2 e IC, en consecuencia, esto dificulta la comprensión completa del impacto de los factores de riesgo en la progresión de la enfermedad.

Los mecanismos fisiopatológicos de la insuficiencia cardíaca en personas diabéticas provocan alteraciones en la función y estructura cardiovascular, son complejos y multifactoriales que incluye:

La activación de respuesta neurohumorales con el aumento de la actividad del SNS mediante la liberación de catecolaminas produciendo vasoconstricción prolongada afecta a AKT provocando un daño endotelial y aumentando la resistencia a la insulina según lo señalado por Méndez et al (2020) y el SRAA expresado por Ciau & Betancur (2021), a través de AGII estimula la liberación de aldosterona lo que provoca vasoconstricción excesiva, esto puede deprimir la función del ventrículo izquierdo, empeorar las presiones de llenado, disminuir el filtrado glomerular (FG) y estimular la retención de sodio de esta manera causa hipertrofia del ventrículo izquierdo, no obstante Mueller et al (2019) y Sinnenberg & Givertz (2020) indican que los biomarcadores BNP y NT-proBNP, se elevan en presencia de estrés cardíaco hemodinámico y desempeñan un papel crucial al contrarrestar la vasoconstricción del SNS y SRAA.

Según describe Espinales et al (2022), la neuropatía autonómica cardiovascular diabética (NAC) comprende mecanismos compensatorios mediante la activación aferente del nervio vago que desencadena la apoptosis de miocardiocitos, estrés oxidativo, alteración en la recaptación de  $Ca^{2+}$  y alteraciones de glucosilación generan disfunción, rigidez ventricular y degeneración axonal, estos procesos provocan hipertrofia y fibrosis cardíaca.

La resistencia a la insulina está caracterizada por la alteración en la actividad de la insulina a nivel celular, esto afecta varias funciones metabólicas como la lipólisis, la lipogénesis, la gluconeogénesis hepática y la producción de óxido nítrico que induce disfunción mitocondrial desarrollando fibrosis y rigidez cardíaca según Márquez et al (2023).

Según la literatura descrita por Ritchie & Abel (2020) y Xu et al (2021) la DM2 provoca inflamación mediada por el sistema inmunológico innato a través del inflammasoma

NLRP3 debido a la glucotoxicidad, lipotoxicidad, niveles elevados de angiotensina II desencadenan la liberación de citoquinas, quimiocinas y moléculas de adhesión en células cardíacas como TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, IFN- $\gamma$  y NF $\kappa$ B, que contribuyen a la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS), causando hipertrofia de cardiomiocitos, estrés mitocondrial, proliferación de fibroblastos y producción de colágeno, así mismo Barbosa (2023) y Nakamura et al (2022) menciona sobre la lipotoxicidad con la presencia elevada de ácidos grasos libres (diacilglicerol y ceramida) y la acumulación de grasa presente alrededor del corazón y en el miocardio, contribuye a la inflamación, resistencia a la insulina, estrés oxidativo, apoptosis celular y disfunción mitocondrial.

En cuanto a los enfoques de tratamiento, la selección de medicamentos hipoglicemiantes debe considerar tanto la seguridad cardiovascular y reducción de eventos relacionados con la insuficiencia cardíaca.

Según lo mencionado por García et al (2021) y Schernthaner et al (2022) la metformina es considerada en DM2 como el primer tratamiento estándar de la diabetes tipo 2 comprobado por el estudio UKPD, por su efecto hipoglicemiante y además sus beneficios cardiovasculares. Según Schernthaner et al (2022) menciona acerca de un metaanálisis observacional de cohorte que abarcó a 34,504 pacientes con DM2 e IC, que recibían tratamiento con metformina y otro grupo con sulfonilureas, en el cual se observó una reducción de riesgo de mortalidad en los pacientes que recibieron metformina con un RR 0,80 [IC 95%: 0,73-0,88,  $p < 0,001$ ].

Shen & Greenberg (2021) indica que los DPP-4 inactivan el GLP-1 al estimular la insulina y suprimir el glucagón, además inducen la síntesis de óxido nítrico y regulan la inflamación, lo que puede tener efectos cardiovasculares positivos.

El estudio SAVOR-TIMI 53, que incluyó a 16,492 pacientes con DM2, evaluó la saxagliptina aumentaba notablemente el riesgo de padecer insuficiencia cardíaca con un HR 1.27 [IC 95%: (1.07-1.51)], sin embargo, otros DPP-4 como la linagliptina, sitagliptina y alogliptina no mostraron un aumento significativo en los eventos de insuficiencia cardíaca en ensayos clínicos.

Hu et al (2024) y Kosiborod et al (2024) señalan que los agonistas del receptor de GLP-1 reducen la HbA1c y el peso al estimular la insulina y bloquear el glucagón, con beneficios cardioprotectores en la DM2. Según expresa Kristensen et al (2019) mediante un metaanálisis que incluyó a 56.006 pacientes con DM2 en tratamiento con los GLP-1 que hallaron una disminución del riesgo de la mortalidad por causas cardiovasculares del 12% (HR 0.88 IC 95% 0.82–0.94;  $p < 0,001$ ), además se observó una reducción del 9% en el ingreso hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR 0.91, IC 95% 0.83–0.99;  $p = 0,028$ ), el ensayo SUSTAIN-3 se obtuvieron resultados donde la Semaglutida redujo la HbA1c en comparación con la Exenatida (–1,5 % frente a –0,9 %,  $p < 0,0001$ ), también se observó una mayor pérdida de peso corporal (–5,6 kg frente a –1,9 kg,  $p < 0,0001$ ), además en el SUSTAIN-10 comparo la Semaglutida redujo la HbA1c en comparación con la liraglutida (–1,7 % frente a –1,0 %,  $p < 0,0001$ ) y en la pérdida de peso corporal (–5,8 kg frente a –1,9 kg,  $p < 0,0001$ ).

Según describe McDonagh et al (2022) que no existen datos confiables, que hayan demostrado resultados desfavorables con el uso de insulina, sin embargo, se debe mantener

una monitorización continua para detectar cualquier indicador de deterioro en la insuficiencia cardíaca después del inicio del tratamiento.

Shen & Greenberg (2021) menciona a las sulfonilureas, estimulan la liberación de insulina a través de las células  $\beta$  pancreáticas, reduciendo los niveles de glucosa, sin embargo, están asociadas con un riesgo moderado de hipoglucemia, en un estudio de cohorte retrospectivo que analizó una base de datos del Reino Unido de 91.521 pacientes con DM2 donde compararon las sulfonilureas de primera generación versus segunda generación, se encontró que las sulfonilureas de primera generación se asociaron en el riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares, no obstante, con índice de variación de riesgo de 1,29 (1,17 a 1,44) a 1,46 (1,32 a 1,63) y sulfonilureas de segunda generación mostraron un aumento del riesgo de IC, oscilaron entre 1,18 (1,04 a 1,34) a 1,30 (1,22 a 1,38).

Según detalla McDonagh et al (2022) las tiazolidinedionas se asociaron con la retención de sodio y agua, aumenta el riesgo de deterioro de la IC e ingreso a hospitalización, por lo que no se recomienda su uso en pacientes con esta condición, según añade Talha et al (2022) en un ensayo aleatorizado se ha observado un aumento significativo en el riesgo de infarto de miocardio (HR, 1.43; IC 95%, 1.03-1.98) en pacientes tratados con rosiglitazona versus placebo, con un leve incremento de mortalidad cardiovascular (HR, 1.64; IC 95%, 0.98-2.74), por lo que la FDA (2007) emite una precaución en el uso de rosiglitazona.

Sin embargo, Bevacquar et al (2021) señala acerca de los estudios de los inhibidores de SGLT2, reducen la glucemia y el peso corporal, además de disminuir eventos cardiovascular y hospitalizaciones en IC, según menciona Butler et al (2020) a través de un metaanálisis de ensayos aleatorios compararon los SGLT2 vs placebo que incluyó a 55,763 pacientes con diabetes tipo 2, los SGLT2 demostraron una reducción en el riesgo de hospitalización por IC en comparación con el placebo (RR: 0,63; IC del 95%: 0,53 a 0,74;  $P < 0,00001$ ) y de mortalidad por causa cardiovascular (RR: 0,78; IC del 95%: 0,62 a 0,99;  $P = 0,04$ ).

El estudio DAPA-HF se evaluaron a 4.744 pacientes con IC de clase II, III o IV de NYHA y con IC-FEr, donde se comparó 10 mg de dapagliflozina con el grupo placebo observándose una reducción del 26% de la mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por IC (HR 0.70, IC 95% 0.59-0.83), de la misma manera. El estudio doble ciego EMPA-REG OUTCOME reportó resultados equivalentes del 25% de la mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por IC (HR 0.89; IC 95% 0.73-1.09), el ensayo de EMPA-REG OUTCOME mostró una función ventricular más comprometida, niveles elevados de NT-ProBNP.

El programa CANVAS (CANVAS Y CANVAS -R), que incluyeron a 10,142 pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular, en cual compararon la canagliflozina con placebo, para demostrar la seguridad cardiovascular de la canagliflozina con (HR) de 0,86 (IC 95% 0,75 – 0,97) y reduciendo el riesgo de hospitalización IC HR 0,67 (IC 95% 0,52-0,87), según (55) menciona que estos resultados sugieren que los iSGLT2 son efectivos para prevenir la IC en pacientes DM2 y con antecedentes de cardiovascular.

El estudio EMPEROR-Preserved estuvo conformado por 5.988 pacientes con insuficiencia cardíaca con HFmrEF superior al 40% compararon 10 mg de dapagliflozina una vez al día

versus placebo, obteniéndose resultados sobre la mortalidad cardiovascular del 7,4% y del 8,3% (HR 0,88; IC del 95%, 0,74-1,05) respectivamente.

La Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA), la Asociación Europea para el estudio de la Diabetes (EASD) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) sugieren que los inhibidores de SGLT-2 o los agonistas del receptor GLP-1 deben ser tratamiento de primera elección o también combinados con metformina en caso de riesgo cardiovascular alto, muy alto, o en presencia de comorbilidad cardiovascular.

Según señalado por Hussein et al (2020) sobre los efectos de un análogo de GLP-1 (liraglutida) y un inhibidor de SGLT-2 (dapagliflozina) en la miocardiopatía diabética en ratas diabéticas tipo 2, se dividieron las ratas en cuatro grupos: control, diabéticas, diabéticas tratadas con GLP-1, y diabéticas tratadas con iSGLT-2, se evaluaron varios indicadores, como los niveles de glucosa en sangre, el índice HOMA, LDH, CK-MB, marcadores de estrés oxidativo (la expresión de caspasa-3, TGF- $\beta$  y TNF- $\alpha$ ), los resultados obtenidos de ambos tratamientos tuvieron efectos cardioprotectores, con una ventaja para el inhibidor de SGLT-2, posiblemente debido a la reducción de la fibrosis, el estrés oxidativo, la apoptosis, la actividad nerviosa simpática y las citocinas inflamatorias.

## CAPÍTULO V.

### 5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### 5.1. Conclusiones

- Se determinó que la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la insuficiencia cardíaca (IC) son enfermedades crónicas no transmisibles estrechamente relacionadas que a menudo coexisten en la población adulta con factores de riesgo compartidos. Los mecanismos fisiopatológicos complejos que incluyen la activación crónica del sistema nervioso simpático, disfunción del sistema renina-angiotensina-aldosterona, elevación de péptidos natriuréticos, resistencia a la insulina y otros elementos metabólicos que deterioran progresivamente la estructura y función cardiovascular, por lo tanto, el manejo integral de estas patologías debe adoptar un enfoque multidisciplinario que priorice la seguridad cardiovascular.
- Se identificó mediante el estudio de Framingham los factores de riesgo asociados con la diabetes tipo 2 y la insuficiencia cardíaca, lo que demostró un aumento significativo en el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes. Los factores de riesgo que contribuyen a esta relación incluyen: la edad, la obesidad, la enfermedad coronaria, la hipertensión arterial sistémica, la enfermedad arterial periférica, niveles elevados de creatinina sérica, niveles elevados de HbA1c, la microalbuminuria, el tabaquismo y la dislipidemia.
- Se han analizado los mecanismos fisiopatológicos que vinculan la diabetes mellitus tipo 2 y la insuficiencia cardíaca, destacándose diversos sistemas compensatorios como las respuestas neurohumorales, incluida la activación crónica del sistema nervioso simpático y la disfunción del sistema renina-angiotensina-aldosterona, los cuales inducen alteraciones en las vías metabólicas, vasoconstricción prolongada y retención de sodio y agua. Además, el estrés oxidativo debido a especies reactivas de oxígeno y productos de glicación avanzada, la resistencia a la insulina, la inflamación mediada por glucotoxicidad, la lipotoxicidad y la activación de vías inflamatorias como el inflammasoma NLRP3, comprometen la función y estructura cardiovascular mediante procesos de fibrosis, rigidez e hipertrofia.
- El tratamiento farmacológico tiene beneficios cardiovasculares destacados, entre los cuales sobresalen los siguientes: los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), demostrados en estudios: DAPA-HF, EMPA-REG OUTCOME, CANVAS y EMPEROR-Preserved, destacando la dapagliflozina y empagliflozina al reducir significativamente eventos cardiovasculares y riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca obteniendo una reducción del 26% (HR 0.70, IC 95% 0.59-0.83) y con el 25% (HR 0.89; IC 95% 0.73-1.09) respectivamente. Sin embargo, los agonistas del GLP-1 no superan la eficacia con respecto a los iSGLT2 con una disminución en el riesgo de muerte por causas cardiovasculares del 12% (HR 0.88; IC 95% 0.82–0.94;  $p < 0,001$ ), así como una reducción del 9% en el ingreso hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR 0.91, IC 95% 0.83–0.99;  $p = 0,028$ ).

Por consiguiente, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Sociedad Europea de cardiología (ESC) recomiendan los inhibidores de SGLT2 debido a sus efectos hipoglucemiantes y beneficios cardioprotectores, independientemente de la fracción de eyección de la IC, a diferencia de otros tratamientos como insulina, sulfonilureas, tiazolidinedionas e inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, que deben ser evaluados con precaución para evitar riesgos adicionales a nivel cardiovascular.

## 5.2. Recomendaciones

- Se recomienda continuar realizando investigaciones detalladas que exploren la interrelación entre la Diabetes mellitus tipo 2 y la insuficiencia cardíaca enfocándose en la identificación de factores de riesgo, mecanismos fisiopatológicos y descubrir nuevas vías terapéuticas y estrategias de prevención que aborden eficazmente ambas enfermedades.
- Enfatizar la realización de actividades de prevención y promoción de estilos de vida saludables que ayuden a controlar los factores de riesgo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), e identificar tempranamente aquellos con probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca para reducir la incidencia y la morbimortalidad de estas enfermedades.
- Se recomienda realizar el tamizaje temprano a pacientes diabéticos que presenten múltiples factores de riesgo cardiovascular, esta medida nos permite la detección oportuna para evitar el desarrollo de insuficiencia cardíaca para mejorar la calidad de vida.
- Llevar a cabo un análisis integral de los mecanismos fisiopatológicos que vinculan la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la insuficiencia cardíaca (IC), para no sólo optimizar los tratamientos existentes, sino también explorar nuevas vías para el desarrollo de intervenciones terapéuticas innovadoras.
- Educación continua para los profesionales de la salud sobre las últimas evidencias y algoritmos en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la insuficiencia cardíaca (IC). Mantenerse actualizado es crucial para proporcionar un manejo terapéutico integral y eficaz, que contribuya a reducir significativamente el impacto de estas enfermedades en los pacientes.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Jun 10];135(1):7–17. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00508-022-02122-y>
2. Jerez C, Medina Y, Ortiz A, Gonzáles S, Aguirre M. Fisiopatología y alteraciones clínicas de la diabetes mellitus tipo 2. *Nova*. 2022;20(38):65–103.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation [Internet]. 2021 [cited 2024 May 25];10. Available from: [chrome-extension://efaidnbnmnibpcajpcglclefindmkaj/https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF\\_Atlas\\_10th\\_Edition\\_2021.pdf](chrome-extension://efaidnbnmnibpcajpcglclefindmkaj/https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf)
4. OMS, OPS. Perfil de carga de enfermedad por diabetes 2023: Ecuador [Internet]. 2023 [cited 2024 May 25]. Available from: <https://www.paho.org/es/documentos/perfil-carga-enfermedad-por-diabetes-2023-ecuador>
5. Guamán C, Acosta W, Alvarez C, Hasbum B, Guamán C, Acosta W, et al. Diabetes y enfermedad cardiovascular. *Revista Uruguaya de Cardiología* [Internet]. 2021 Mar 3 [cited 2024 May 25];36(1):7–18. Available from: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-04202021000101401&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202021000101401&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
6. González G, Jaramillo M, Comín J. Diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca y enfermedad renal crónica. *Revista Colombiana de Cardiología* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 May 25];27(2):3–6. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-articulo-diabetes-mellitus-insuficiencia-cardiaca-enfermedad-S0120563319302281>
7. Rodríguez M, Contreras J. De la insuficiencia cardiaca a la diabetes. ¿Existe un mecanismo común? *Revista Colombiana de Cardiología*. 2020 Mar 1;27:7–11.
8. Formiga F, Camafort M, Carrasco Sánchez FJ. Insuficiencia cardiaca y diabetes: la confrontación de dos grandes epidemias del siglo XXI. *Rev Clin Esp*. 2020 Mar 1;220(2):135–8.
9. Hoek AG, Dal Canto E, Wenker E, Bindraban N, Handoko ML, Elders PJM, et al. Epidemiology of heart failure in diabetes: a disease in disguise. *Diabetologia* [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2024 Jun 18];67(4):574. Available from: </pmc/articles/PMC10904471/>
10. Alarco W. Diabetes e Insuficiencia Cardíaca. *Archivos Peruanos de Cardiología y Cirugía Cardiovascular* [Internet]. 2020 May 3 [cited 2024 May 26];1(1):6–14. Available from: <https://apcyccv.org.pe/index.php/apccc/article/view/5>
11. Schütt K, Müller-Wieland D, Marx N. Diabetes mellitus and the heart. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 18];127(S 01):S102–4. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/a-1018-9065>
12. Nakamura K, Miyoshi T, Yoshida M, Akagi S, Saito Y, Ejiri K, et al. Pathophysiology and Treatment of Diabetic Cardiomyopathy and Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences* 2022,

- Vol 23, Page 3587 [Internet]. 2022 Mar 25 [cited 2024 Jun 2];23(7):3587. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/7/3587/htm>
13. Schernthaner G, Brand K, Bailey CJ. Metformin and the heart: Update on mechanisms of cardiovascular protection with special reference to comorbid type 2 diabetes and heart failure. *Metabolism* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Jun 15];130:155160. Available from: <http://www.metabolismjournal.com/article/S0026049522000385/fulltext>
  14. Park JJ. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Diabetes. *Diabetes Metab J* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Jun 18];45(2):146. Available from: [/pmc/articles/PMC8024162/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34824162/)
  15. Bevacquar F, Bevacqua RJ, Perrone S V, De Actualizacion A. Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 en la insuficiencia cardíaca. *Insuf Cardíaca* [Internet]. 2021;16(4):99–126. Available from: <http://www.insuficienciacardiaca.org>
  16. Ceriello A, Catrinoiu D, Chandramouli C, Cosentino F, Dombrowsky AC, Itzhak B, et al. Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Jun 18];20(1). Available from: [/pmc/articles/PMC8571004/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3571004/)
  17. Méndez J, Martín C, Remón J, Houssay S, Forte E, Manfredo S, et al. Insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus tipo 2. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* [Internet]. 2020 Sep 22 [cited 2024 May 14];54(2Sup):91–106. Available from: <https://revistasad.com/index.php/diabetes/article/view/333>
  18. Ciau N, Betancur D. Sistema renina-angiotensina (SRA) en las patologías cardiovasculares: papel sobre la hipertensión arterial Renin-angiotensin system (RAS) in cardiovascular pathologies: role on arterial hypertension. *Journal of Negative & Not Positive Results*. 2021;163–76.
  19. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019 Jun 1;21(6):715–31.
  20. Sinnenberg L, Givertz MM. Acute heart failure. *Trends Cardiovasc Med*. 2020 Feb 1;30(2):104–12.
  21. Espinales L, Toapanta I, Mera R, Mera I, Sanchez J. NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR DIABÉTICA. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*. 2022;20(2):70–80.
  22. Márquez G, Márquez Á, Márquez A. La insuficiencia cardíaca crónica propicia la aparición de diabetes mellitus tipo 2. *Revista Colombiana de Cardiología* [Internet]. 2023 [cited 2024 May 29];30(5):257–62. Available from: [www.rccardiologia.com](http://www.rccardiologia.com)
  23. Ritchie RH, Abel ED. Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease. *Circ Res* [Internet]. 2020 May 22 [cited 2024 Jun 15];126(11):1501–25. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCRESAHA.120.315913>
  24. Tan Y, Zhang Z, Zheng C, Wintergerst KA, Keller BB, Cai L. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. *Nature Reviews Cardiology* 2020 17:9 [Internet]. 2020 Feb 20 [cited 2024 May

- 29];17(9):585–607. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41569-020-0339-2>
25. Xu Q, Zhao B, Ye Y, Li Y, Zhang Y, Xiong X, et al. Relevant mediators involved in and therapies targeting the inflammatory response induced by activation of the NLRP3 inflammasome in ischemic stroke. *Journal of Neuroinflammation* 2021 18:1 [Internet]. 2021 May 31 [cited 2024 Jun 15];18(1):1–23. Available from: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-021-02137-8>
  26. Barbosa M. MIOCARDIOPATÍA DIABÉTICA: INTERROGANTES SOBRE UNA PATOLOGÍA EMERGENTE. *REVISTA CONAREC* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 17];38(166):85–95. Available from: [www.conarec.org](http://www.conarec.org)
  27. Navarro J, Vinocour M. Cardiomiopatía diabética: entidad poco conocida y el impacto terapéutico de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el miocardio diabetico. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica*. 2019 Jun 4;9(1):11–27.
  28. Pandey A, Vaduganathan M, Patel K V., Ayers C, Ballantyne CM, Kosiborod MN, et al. Biomarker-Based Risk Prediction of Incident Heart Failure in Pre-Diabetes and Diabetes. *JACC Heart Fail* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Jun 11];9(3):215–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.10.013>
  29. Yeung AM, Huang J, Pandey A, Hashim IA, Kerr D, Pop-Busui R, et al. Biomarkers for the Diagnosis of Heart Failure in People with Diabetes: A Consensus Report from Diabetes Technology Society. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Jun 18];79:65–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37178991/>
  30. ADA. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47:S179–218.
  31. Hamza M, Mamdouh A, Ezzeldin D, Tawfik A, Nayel A. Three-Dimensional Echocardiography in Evaluating LA Volumes and Functions in Diabetic Normotensive Patients without Symptomatic Cardiovascular Disease. *Int J Vasc Med* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Jun 24];2020(1):5923702. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2020/5923702>
  32. Adán F, Barrot de la Puente J, Cebrián A, Nadal J, Pardo J, Ruiz M, et al. Algoritmo de tratamiento de la insuficiencia cardíaca en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Practica* [Internet]. 2020;11(4):117–62. Available from: [www.euromedice.net](http://www.euromedice.net)
  33. García A, Cristancho M, Papadópolos P, Ormaechea G. Antidiabéticos en Insuficiencia Cardíaca. *Revista Uruguaya de Medicina Interna* [Internet]. 2021 Nov 17 [cited 2024 Jun 15];6(3):4–21. Available from: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2393-67972021000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2393-67972021000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
  34. Kulaczowska ZM, Wróbel M, Rokicka D, Gasiór M, Strojek K. Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: a review. *Endokrynol Pol* [Internet]. 2021 Apr 30 [cited 2024 Jun 18];72(2):163–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33970481/>

35. Li JZ, Li YR. Cardiovascular Protection by Metformin: Latest Advances in Basic and Clinical Research. *Cardiology* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 Jun 18];148(4):374–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37307806/>
36. Shen J, Greenberg BH. Diabetes Management in Patients with Heart Failure. *Diabetes Metab J* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Jun 18];45(2):158–72. Available from: <http://e-dmj.org/journal/view.php?doi=10.4093/dmj.2020.0296>
37. López E, Rodríguez M, Provencio M, Carrascosa M, Rivera Á. Prevention of Cardiac Adverse Events Associated With the Use of Drugs in Patients With Severe Mental Illness: Case Report. *Rev Esp Cardiol*. 2019 Dec 1;70(12):1141–3.
38. Hu EH, Tsai ML, Lin Y, Chou TS, Chen TH. A Review and Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of Using Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2024 Jun 19];60(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38541083/>
39. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2024 Jun 16];7(10):776–85. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2213858719302499/fulltext>
40. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Hovingh GK, et al. Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2024 Apr 18 [cited 2024 Jun 19];390(15):1394–407. Available from: <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa2313917>
41. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2022 Jun 1;75(6):523.e1-523.e114.
42. Talha KM, Fonarow GC, Virani SS, Butler J. Glucocentric Drugs in Cardiovascular Disease Protection and Heart Failure. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 18];18(5):40–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36561085/>
43. Zhang A, Luo X, Meng H, Kang J, Qin G, Chen Y, et al. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Reduce the Risk of Heart Failure Hospitalization in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021 Jan 15 [cited 2024 Jun 18];11:604250. Available from: </pmc/articles/PMC7843571/>
44. Butler J, Usman MS, Khan MS, Greene SJ, Friede T, Vaduganathan M, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Jun 18];7(6):3298–309. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ehf2.13169>
45. Chen KY, Nie Z, Shi R, Yu D, Wang Q, Shao F, et al. Time to Benefit of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Among Patients With Heart Failure. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2023 Aug 24 [cited 2024 Jun 18];6(8):E2330754. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37615988/>

46. Lee M, Hua YM, Yang CT, Kuo FH, Chang WT, Tang HJ, et al. Clinical efficacy of SGLT2 inhibitors with different SGLT1/SGLT2 selectivity in cardiovascular outcomes among patients with and without heart failure: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Medicine* [Internet]. 2022 Dec 23 [cited 2024 Jun 18];101(51):E32489. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36595871/>
47. Natali A, Nesti L, Tricò D, Ferrannini E. Effects of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiac structure and function: a narrative review of clinical evidence. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Jun 18];20(1):196. Available from: [/pmc/articles/PMC8479881/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36595881/)
48. Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Bargiota A, Kitai T, Katsiki N, Farmakis D, et al. Diabetes mellitus and heart failure. Vol. 10, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2021.
49. Lee M, Sattar N. A review of current key guidelines for managing high-risk patients with diabetes and heart failure and future prospects. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Jun 18];25 Suppl 3(S3):33–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37041663/>
50. Inzucchi SE, Claggett BL, Vaduganathan M, Desai AS, Jhund PS, de Boer RA, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction by baseline glycaemic status (DELIVER): a subgroup analysis from an international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Jun 18];10(12):869–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36372069/>
51. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* [Internet]. 2022 Sep 22 [cited 2024 Jun 11];387(12):1089–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36027570/>
52. Garnica J, Lavalle F, Magaña J, Almeda P, Cetina J, Iñíguez J, et al. Documento de consenso sobre el uso de los iSGLT2 en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Gac Med Mex*. 2022;158(1):1–14.
53. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, McGuire DK, Scirica BM, Johansen OE, et al. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation* [Internet]. 2019 Mar 12 [cited 2024 Jun 18];139(11):1384–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30586757/>
54. Figtree GA, Rådholm K, Barrett TD, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, et al. Effects of Canagliflozin on Heart Failure Outcomes Associated With Preserved and Reduced Ejection Fraction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* [Internet]. 2019 May 28 [cited 2024 Jun 18];139(22):2591–3. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040057>
55. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021 Oct 14;385(16):1451–61.
56. Rao S. Use of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Clinical Practice for Heart Failure Prevention and Treatment: Beyond Type 2 Diabetes. A Narrative

Review. Adv Ther [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Jun 18];39(2):845. Available from: [/pmc/articles/PMC8866261/](#)