

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Medicina Humana

Segunda Especialidad en Endocrinología



“INFLUENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA DE PACIENTES HOSPITALIZADOS POR INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA EN EL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO”

**Proyecto de Investigación presentado
por la**

M.C.

Rodríguez Kalinowski, Lorena Katuska

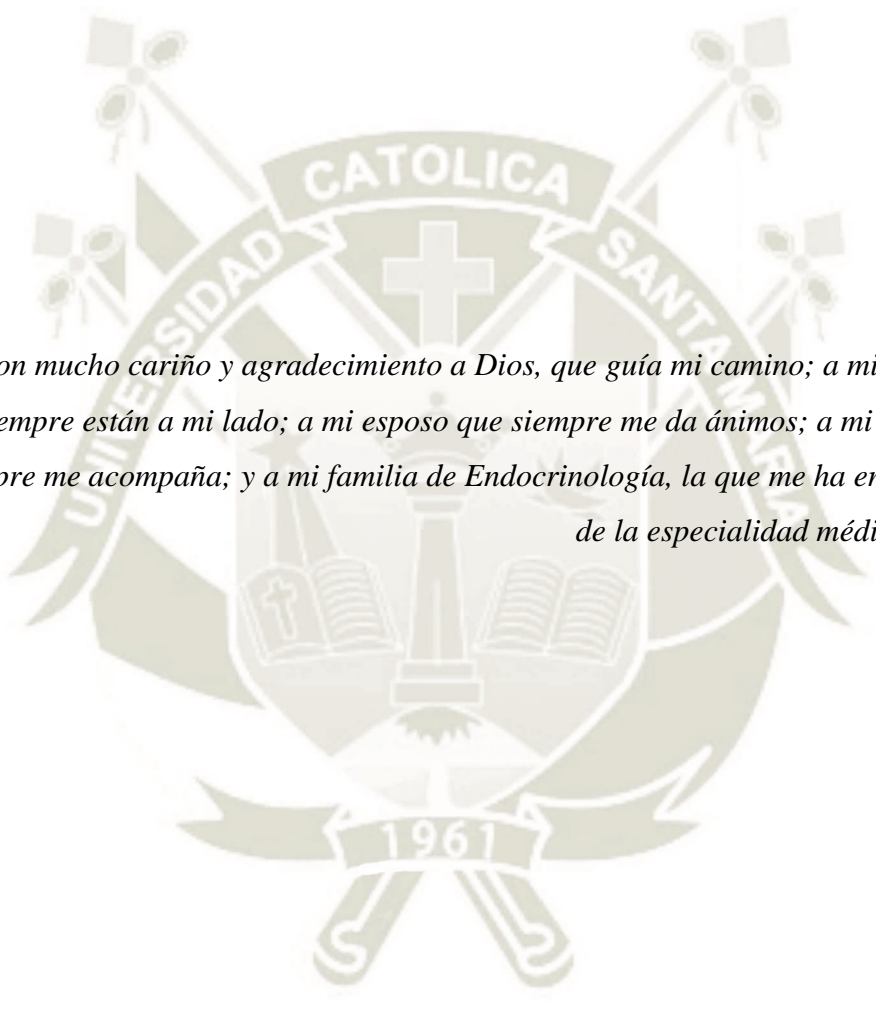
**para optar el Título de Segunda
Especialidad en Endocrinología**

Asesor:

**Dr. Beltrán Castañeda, Fernando
Maximiliano**

Arequipa – Perú

2020



Con mucho cariño y agradecimiento a Dios, que guía mi camino; a mis padres, que siempre están a mi lado; a mi esposo que siempre me da ánimos; a mi hermano que siempre me acompaña; y a mi familia de Endocrinología, la que me ha enseñado tanto de la especialidad médica más bella.

INDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
I. PREÁMBULO.....	3
II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO.....	4
1. Problema de Investigación.....	4
1.1 Enunciado del problema.....	4
1.2. Descripción del problema.....	4
1.3. Justificación del problema.....	10
2. Marco Conceptual.....	12
2.1. Diabetes mellitus tipo 2.....	12
2.1.1. Definición.....	12
2.1.2. Epidemiología.....	12
2.1.3. Diagnostico.....	13
2.2. Insuficiencia Cardiaca.....	13
2.2.1. Definición.....	13
2.2.2. Epidemiología.....	13
2.2.3. Etiología.....	14
2.2.4. Clasificación.....	16
2.2.5. Diagnostico.....	18
2.2.6. Insuficiencia Cardiaca Aguda.....	21
2.3. Diabetes mellitus y Enfermedad Cardiovascular.....	25
2.4. Diabetes mellitus e Insuficiencia Cardiaca.....	26
2.4.1. Epidemiología.....	26

2.4.2. Etiología	27
2.4.3. Fisiopatología.....	29
2.4.4. Diagnóstico	31
2.4.5. Tratamiento	31
2.4.5.1. Manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2 en la Insuficiencia Cardíaca	32
2.4.5.2. Manejo de la Insuficiencia Cardíaca en la Diabetes Mellitus tipo 2.....	41
2.4.5.3. Tratamiento en la Insuficiencia Cardíaca Aguda.....	45
3. Análisis de antecedentes investigativos.....	50
4. Objetivos.....	59
Objetivo General	59
Objetivos Específicos.....	59
Hipótesis.....	59
III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL.....	60
1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación.....	60
2. Campo de verificación	60
2.1 Ubicación espacial	60
2.2 Ubicación temporal	60
2.3 Unidades de estudio.....	61
2.4. Criterios de selección.....	61
3. Estrategia de recolección de datos	61
3.1. Organización.....	61
3.2. Recursos	62
3.3. Criterios para manejo de resultados.....	63

IV. CRONOGRAMA.....	64
V. REFERENCIAS	65
VI. ANEXO.....	70



RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica no transmisible que representa un problema de salud pública a nivel mundial. La enfermedad cardiovascular continúa siendo la principal causa de mortalidad en dicha población, siendo considerada la insuficiencia cardiaca con o sin antecedente de enfermedad aterosclerótica, como probablemente la más importante. La insuficiencia cardiaca es una de las principales causas de hospitalización en el mundo occidental, representando una enfermedad de mal pronóstico que afecta la calidad de vida de quienes la padecen, más aún cuando se encuentra en el contexto de un paciente con diabetes mellitus tipo 2.

El objetivo de este estudio es determinar la influencia de la diabetes mellitus tipo 2 en las características clínicas y mortalidad intrahospitalaria de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda en el Servicio de Cardiología del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo durante el periodo de enero a diciembre del 2019. Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, transversal, de nivel descriptivo.

Para el análisis estadístico, se utilizará el programa SPSS (versión 26.0). Las variables cuantitativas se describirán mediante medias y desviación estándar; y las cualitativas mediante frecuencias absolutas y porcentajes. Para comparar las características clínicas y la mortalidad intrahospitalaria entre pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y pacientes sin diabetes hospitalizados por insuficiencia cardiaca descompensada, se utilizarán la prueba de t de student para muestras independientes para la comparación de variables cuantitativas, y la prueba de la chi cuadrado (χ^2) o el test exacto de Fisher para la comparación de las variables cualitativas. Se considerarán significativos valores de $p < 0.05$.

La principal motivación para este estudio es identificar las características clínicas propias de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda, los factores que sean modificables nos permitirán realizar un plan preventivo-promocional que nos ayude a mejorar su pronóstico.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia cardiaca aguda, enfermedad cardiovascular, cardiometabolismo, mortalidad intrahospitalaria.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is a chronic, non-transmissible disease that represents a worldwide public health problem. Cardiovascular disease continues to be the main cause of mortality in this population, with heart failure with or without a history of atherosclerotic disease being considered as probably the most important. Heart failure is one of the main causes of hospitalization in the western world, representing a disease with a poor prognosis that affects the quality of life of those who suffer it, even more so when it is found in the context of a patient with type 2 diabetes mellitus.

The objective of this study is to determine the influence of type 2 diabetes mellitus on the clinical characteristics and in-hospital mortality of patients hospitalized for acute heart failure in the Cardiology Service of the Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo during the period from January to December 2019. This is an observational, retrospective, cross-sectional, descriptive level study.

For statistical analysis, the SPSS program (version 26.0) will be used. The quantitative variables will be described by means and standard deviation; and the qualitative ones by means of absolute frequencies and percentages. To compare the clinical characteristics and in-hospital mortality between patients with type 2 diabetes mellitus and patients without diabetes hospitalized for decompensated heart failure, the student's t-test for independent samples will be used to compare quantitative variables, and the Chi-square (χ^2) test or Fisher's exact test for the comparison of qualitative variables. Values of $p < 0.05$ will be considered significant.

The main motivation for this study is to identify the clinical characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus hospitalized for acute heart failure. Modifiable factors will allow us to carry out a preventive-promotional plan that helps us improve their prognosis.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, acute heart failure, cardiovascular disease, cardiometabolism, in-hospital mortality.

I. PREÁMBULO

La diabetes mellitus tipo 2 constituye un problema de salud creciente a nivel mundial, sobre todo a raíz del aumento de la prevalencia de la obesidad, ambas enfermedades metabólicas directamente relacionadas con los malos estilos de vida, por tanto, susceptibles de ser prevenidos.

En el contexto de la pandemia actual por COVID 19, hemos visto cómo ambas patologías constituyen factores de riesgo importantes para el desarrollo de complicaciones y mortalidad en personas que adquieren dicha infección. Por tanto, el papel del endocrinólogo ha cobrado auge como nunca antes para poner manos a la obra en su prevención y tratamiento oportunos.

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de mortalidad y morbilidad en el paciente diabético tipo 2.

De las enfermedades cardiovasculares, la insuficiencia cardíaca constituye una de las principales, junto al infarto agudo al miocardio y el accidente cerebrovascular.

La insuficiencia cardíaca ha ido aumentando en prevalencia sobre toda a raíz del envejecimiento poblacional y mayor sobrevivencia a través de los años con los nuevos fármacos implicados en su tratamiento.

La insuficiencia cardíaca aguda es una de las principales causas de hospitalización en el mundo occidental, la cual significa una alta carga económica y discapacidad para países desarrollados y subdesarrollados, por lo tanto, cualquier esfuerzo por identificar factores susceptibles de prevención mostrará un impacto en la salud de las personas que tienen el riesgo de presentarla como lo son los pacientes con diabetes mellitus.

Fisiopatológicamente, existen mecanismos exclusivos de la diabetes mellitus, como la hiperglucemia y la resistencia a la insulina, implicados en el desarrollo de insuficiencia cardíaca, lo cual conlleva a una entidad exclusiva denominada Cardiomiopatía Diabética.

Además, se ha encontrado una relación bidireccional entre la diabetes mellitus y la insuficiencia cardíaca, en la cual una empeora el pronóstico de la otra, y dicha relación ha tomado relevancia en tratamientos farmacológicos que han tenido impacto pronóstico en ambas patologías.

La insuficiencia cardíaca en el paciente diabético constituye una enfermedad debilitante, con alta tasa de hospitalización, re-hospitalización y mortalidad en el paciente diabético, a la cual he decidido darle protagonismo en estas páginas.

II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. Problema de Investigación

1.1 Enunciado del problema

¿Cuál es la influencia de diabetes mellitus tipo 2 en las características clínicas y mortalidad intrahospitalaria de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo?

1.2 Descripción del problema

a) Área del conocimiento

- ☐ **Área General:** Ciencias de la Salud
- ☐ **Área Específica:** Medicina humana
- ☐ **Especialidad:** Endocrinología
- ☐ **Línea:** Diabetes mellitus tipo 2

b) Análisis u Operacionalización de variables e indicadores

Variables independientes

1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES HOSPITALIZADOS POR INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

Variables	Indicadores	Valor/ Categoría	Escala
Edad	Fecha de nacimiento	Años	Cuantitativa De razón
Género	Caracteres sexuales secundarios	Masculino Femenino	Cualitativa Nominal
Tabaquismo	Reportado en historia clínica	SI NO	Cualitativa nominal
Alcoholismo	Reportado en historia clínica	SI NO	Cualitativa nominal

Comorbilidades cardiovasculares	Enfermedades cardiovasculares concomitantes	<ul style="list-style-type: none"> -Insuficiencia cardiaca crónica (ICC) -Enfermedad arterial coronaria -Enfermedad arterial periférica -Fibrilación auricular -Hipertensión Arterial -Dislipidemia -Otros 	Cualitativa nominal
Comorbilidades no cardiovasculares	Enfermedades no cardiovasculares concomitantes	<ul style="list-style-type: none"> -Insuficiencia renal crónica -Anemia -EPOC -Otros 	Cualitativa nominal
Factor desencadenante de la Insuficiencia Cardiaca	Enfermedad o causa que desencadena descompensación de la insuficiencia cardiaca	<ul style="list-style-type: none"> -Síndrome coronario agudo -Arritmias -No cumplimiento o abandono de la medicación -Infección -Inducido por drogas -Enfermedad valvular cardiaca -Otros 	Cualitativa nominal
Clasificación clínica de la Insuficiencia Cardiaca Aguda (ICA) según entidad clínica	Clasificación de la ICA según entidad clínica	<ul style="list-style-type: none"> -Insuficiencia cardiaca crónica agudamente descompensada -Insuficiencia cardiaca aguda de novo 	Cualitativa nominal
Clasificación funcional de la Insuficiencia Cardiaca Crónica (ICC) según la	Clasificación funcional de la ICC según la NYHA, de tener antecedente de ICC en historia clínica previa a la hospitalización	<ul style="list-style-type: none"> I II III IV 	Cualitativa nominal

NYHA New York Heart Association) antes de la admisión			
Clasificación clínica de la ICA según la FEVI al ingreso	Clasificación según la FEVI al ingreso de la ICA	-IC con fracción de eyección preservada (FEVI \geq 50%) -IC con una fracción de eyección de rango medio (FEVI 41-49%) -IC con fracción de eyección disminuida (FEVI \leq 40%)	Cualitativa ordinal
Presión arterial sistólica	Presión arterial sistólica al ingreso en mmHg	Valor en mmHg	Cuantitativa De razón
Presión arterial diastólica	Presión arterial diastólica al ingreso en mmHg	Valor en mmHg	Cuantitativa De razón
Saturación arterial de oxígeno	Saturación arterial de oxígeno al ingreso en %	Valor en %	Cuantitativa De razón
Frecuencia cardiaca	Frecuencia cardiaca al ingreso en latidos por minuto	Valor en latidos por minuto	Cuantitativa De razón
Disnea	Dificultad para respirar relatado como síntoma en historia clínica	SI NO	Cualitativa nominal
Ingurgitación yugular	Ingurgitación yugular relatado como signo en historia clínica	SI NO	Cualitativa nominal
Crèpitos	Crèpitos relatado como signo pulmonar en historia clínica	SI NO	Cualitativa nominal
Edema periférico	Edema periférico relatado como signo en historia clínica	SI NO	Cualitativa nominal
IMC	Valor calculado de peso (kg)/talla ² (m ²)	-Bajo peso: IMC menor de 18.5 -Normopeso: IMC 18.6 - 24.9 -Sobrepeso: IMC 25 - 29.9 -Obesidad: IMC 30 a más	Cualitativa ordinal
Hemoglobina	Valor de Hemoglobina al ingreso en g/dl	Valor en g/dl	Cuantitativa De razón

Colesterol	Valor de colesterol total al ingreso en mg/dl	Valor en mg/dl	Cuantitativa De razón
HDL	Valor de colesterol HDL al ingreso en mg/dl	Valor en mg/dl	Cuantitativa De razón
LDL	Valor de colesterol LDL al ingreso en mg/dl	Valor en mg/dl	Cuantitativa De razón
Triglicéridos	Valor de triglicéridos al ingreso en mg/dl	Valor en mg/dl	Cuantitativa De razón
Glicemia sérica al azar	Valor de glicemia sérica al azar al ingreso en mg/dl	Valor en mg/dl	Cuantitativa De razón
Creatinina sérica	Valor de creatinina sérica en mg/dl	Valor en mg/dl	Cuantitativa De razón
Sodio	Valor de sodio al ingreso en mEq/dl	Valor en mEq/l	Cuantitativa De razón
Troponina	Valor de troponina al ingreso en ng/ml	Valor en ng/ml	Cuantitativa De razón
pro-BNP	Valor pro-BNP al ingreso en pg/ml	Valor en pg/ml	Cuantitativa De razón
Tratamiento previo a la hospitalización	Tratamiento ambulatorio documentado en historia clínica	<ul style="list-style-type: none"> -IECA -ARAII -Beta bloqueadores -ARNI -MRA -Nitratos -Bloqueantes de canales de calcio -Digoxina -Aspirina -Clopidogrel -Estatina -Fibratos -Otros 	Cualitativa nominal

Hospitalización previa por insuficiencia cardiaca	Hospitalización previa por insuficiencia cardiaca indicada como antecedente	SI NO	Cualitativa nominal
Tiempo de estancia hospitalaria	Tiempo en días transcurrido desde el inicio de la hospitalización hasta el egreso	Días	Cuantitativa De razón
Hospitalización en UCOR	Si el paciente requirió de hospitalización en la Unidad de Cuidados Coronarios	SI NO	Cualitativa nominal

2. MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

Variable	Indicadores	Valor/ Categoría	Escala
MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA	Condición de egreso hospitalario del paciente	Vivo Muerto	Cualitativa nominal

Variable dependiente

Variable	Indicadores	Valor/ Categoría	Escala
DIABETES MELLITUS TIPO 2	Registro en historia clínica o HbA1c mayor o igual a 6.5%	SI NO	Cualitativa nominal

Variables intervinientes

Variables	Indicadores	Valor/ Categoría	Escala
Tiempo de diagnóstico de la DM2	Tiempo en años o meses que transcurrieron desde que fue diagnosticado de DM2 hasta que ingreso al hospital	Meses o Años (según corresponda)	Cuantitativa De razón

Cumplimiento del tratamiento antidiabético	Referencia acerca de si el paciente cumplió su tratamiento o no	Regular Irregular	Cualitativa nominal
Valor de HbA1c al ingreso	Valor de HbA1c en %	Menor de 5.5% De 5.5 a 6.9% De 6.9% a 8.5% De 8.6% a 10% Mayor a 10%	Cualitativa ordinal
Complicaciones microvasculares en los pacientes con DM2	Complicaciones microvasculares documentadas en historia clínica	-Retinopatía diabética -Nefropatía diabética -Neuropatía diabética	Cualitativa nominal
Complicaciones macrovasculares en los pacientes con DM2	Complicaciones macrovasculares documentadas en historia clínica	-Enfermedad arterial coronaria -Enfermedad arterial periférica -Enfermedad cerebrovascular	Cualitativa nominal
Tratamiento antidiabético	Tratamiento antidiabético previo a la hospitalización indicado en historia clínica	-Solo dieta -Antidiabético oral -Metformina -Inhibidores de SGLT2 -Análogos de GLP1 -Inhibidores de DPP4 -Sólo Insulina -Antidiabético oral más insulina	Cualitativa nominal

c) Interrogantes básicas

- ☐ ¿Cuál es la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo?
- ☐ ¿Cuáles son las características clínicas, tratamiento hipoglicemiante, número de hospitalizaciones previas, tiempo de estancia hospitalaria, y mortalidad

intrahospitalaria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo?

☐ ¿Cuál es la influencia de la diabetes mellitus tipo 2 en las características clínicas de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo?

☐ ¿Cuál es la influencia de la diabetes mellitus tipo 2 en la mortalidad intrahospitalaria de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo?

d) Tipo de investigación y diseño

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, transversal

e) Nivel de investigación

Se trata de un estudio de nivel descriptivo.

1.3 Justificación del problema

a) Justificación científica

La diabetes mellitus constituye un problema de salud pública. Las complicaciones cardiovasculares constituyen la principal causa de mortalidad en estos pacientes y de ellos, uno de las más importantes es la insuficiencia cardiaca. La hospitalización por insuficiencia cardiaca descompensada es una de sus principales complicaciones y trae consigo una mayor tasa de re-hospitalización y muerte por causa cardiovascular y no cardiovascular en relación a la población sin diabetes. Por lo cual, es importante identificar con premura y, a falta de estudios similares en nuestro medio, la influencia de la diabetes mellitus tipo 2 en las características clínicas, y resultados intrahospitalarios de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca descompensada, para tomar decisiones en cuanto a intervenciones multidisciplinarias preventivo-promocionales.

b) Justificación social

La diabetes mellitus y la insuficiencia cardiaca, constituyen un problema que produce discapacidad para la población económicamente activa que la padece. Además, muchas veces infravalorada y subdiagnosticada, representan un padecimiento de alto costo por alta demanda de polifarmacia, estudios de apoyo diagnóstico, hospitalizaciones, entre otros; poco cubierta por parte de la población peruana que no cuenta con los medios económicos suficientes en ausencia de un adecuado sistema universal e integral de atención en salud. Es importante que las instancias que se encargan de direccionar la salud en el país, implementen desde intervenciones preventivas hasta acciones que mejoren su pronóstico, y direccionen su presupuesto hacia nuevos fármacos que han demostrado mejorar su pronóstico en morbi y mortalidad.

c) Factibilidad

Este estudio tiene un bajo coste económico, para la gran relevancia clínica y epidemiológica que supone brindarle importancia a la influencia de la diabetes mellitus tipo 2 en las características clínicas y resultados intrahospitalarios de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca descompensada en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo.

d) Justificación personal

Como próxima médica especialista endocrinóloga, con interés especial en las enfermedades cardiometabólicas debido a su impacto en la calidad de vida de la población en general, es importante para mí investigar a los pacientes diabéticos tipo 2 hospitalizados por insuficiencia cardiaca descompensada para poder identificar las características que sean susceptibles de modificación, y además, promover el uso y cobertura por parte de las instituciones de salud de nuevos fármacos que ya están disponibles en nuestro medio para mejorar el pronóstico de hospitalización y mortalidad.

2. Marco Conceptual

2.1. Diabetes mellitus tipo 2

2.1.1. Definición

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), representa el 90-95% de todas las diabetes. Esta es una enfermedad crónica no transmisible que se caracteriza por hiperglucemia crónica, resistencia a la insulina y deterioro relativo de la secreción de insulina. El riesgo de desarrollar DM2 aumenta con la edad, la obesidad y la falta de actividad física. Ocurre con mayor frecuencia en mujeres con diabetes mellitus gestacional previa (DMG), pacientes con hipertensión arterial (HTA), dislipidemia y en ciertos subgrupos raciales (afroamericanos, indios americanos, hispanos / latinos y asiáticoamericanos). A menudo se asocia con una fuerte predisposición genética o antecedentes familiares en familiares de primer grado, más que la diabetes tipo 1 (1).

2.1.2. Epidemiología

Según la IDF (International Diabetes Federation), para el 2019, a nivel mundial se calcula que el 9,3% de los adultos de entre 20 y 79 años tienen diabetes, equivalente a 463 millones de personas; y, en América del sur, el 8,5%. La mitad no son conscientes de que viven con ella, estando en riesgo de sufrir complicaciones mientras más tiempo demore su diagnóstico. El 11,3% de las muertes son causadas por la diabetes, casi la mitad de estos decesos se producen en personas menores de 60 años. Además, se calcula que los "costes indirectos" (abandono laboral, la mortalidad, el absentismo y el presentismo) de la diabetes incrementan los gastos sanitarios anuales asociados con la diabetes en un 35% (2).

En el Perú, la prevalencia nacional según el estudio ENINBSC fue 5,1% en el periodo 2004 a 2005, en sujetos ≥ 35 años, y subió a 7,0% en el 2010 a 2012 en sujetos ≥ 25 años (PERUDIAB, estudio semineacional). Según Carrillo et al, en una revisión sistemática sobre la prevalencia e incidencia de DM a nivel nacional, se registran aproximadamente dos casos nuevos por cada cien personas al año (3).

Según el INEI (Instituto Nacional de Estadística e Informática), en el 2018, el 3,6% de la población peruana mayor de 15 años de edad informó que fue diagnosticada con diabetes alguna vez; este porcentaje se incrementó en 0,3 puntos porcentuales con respecto al 2017, siendo la población femenina la más afectada (3,9%) con respecto a la masculina (3,3%). Además, sólo el 71,7% recibió medicación hipoglicemiante (4).

2.1.3. Diagnostico

De acuerdo con la American Diabetes Association (ADA), la DM puede diagnosticarse mediante alguno de los siguientes criterios:

- a. Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL. (Ayuno de al menos 8 horas).*
- b. Glicemia 2h postprandial ≥ 200 mg/dl durante el test de tolerancia de glucosa. (Usando una carga de glucosa conteniendo un equivalente de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua (OMS)).*
- c. HbA1c $\geq 6.5\%$. (La prueba debe realizarse en un laboratorio utilizando un método certificado por NGSP y estandarizado para el ensayo DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)).*
- d. En un paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglicémica, un valor de glucosa en plasma ≥ 200 mg/dl.

*En ausencia de hiperglicemia inequívoca, el diagnostico requiere de dos resultados anormales de la misma muestra o en 2 tests de muestras separadas.

En condiciones asociadas con una relación alterada entre HbA1c y la glucemia, como la enfermedad de células falciformes, el embarazo (segundo y tercer trimestres y el período posparto), deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, VIH, hemodiálisis, pérdida o transfusión de sangre reciente o terapia con eritropoyetina, solo los criterios de glucosa en sangre en plasma deben usarse para diagnosticar la diabetes (1).

2.2. Insuficiencia Cardiaca

2.2.1. Definición

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico que se caracteriza por un conjunto de síntomas y signos, a menudo causada por una anomalía cardíaca estructural y / o funcional que resulta en una reducción cardíaca del gasto y / o presiones intracardiacas elevadas (5).

2.2.2. Epidemiología

Las enfermedades CV siguen siendo la principal causa de muerte a nivel mundial y la IC está creciendo rápidamente como la primera causa de hospitalización no solo de los países europeos sino en todo el mundo occidental, alcanzando el título de "epidemia del tercer milenio" (6).

La prevalencia de la IC es aproximadamente de 1-2% de la población adulta en países desarrollados, y aumenta a más del 10% entre personas mayores de 70 años. El riesgo de IC a los

55 años es del 33% para los varones y el 28% para las mujeres. El aumento de la longevidad de la población en general, implica a su vez un aumento en la incidencia de la insuficiencia cardíaca (7).

Las tasas de mortalidad por todas las causas a los 12 meses para pacientes hospitalizados y pacientes ambulatorios estables son 17 y 7% respectivamente, y las tasas de hospitalización a los 12 meses son 44 y 32% respectivamente. Todas las causas de mortalidad son mayores en ICFEr (insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida) que ICFEp (insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada), independientemente de los factores de riesgo. La mayoría de muertes son debido a causas cardiovasculares. Las hospitalizaciones debido a causas no cardiovasculares son particularmente mayores en ICFEp (5).

Según Ciapponi et al, en una revisión sistemática y metaanálisis, publicado en 2016, sobre la carga de enfermedad de la insuficiencia cardíaca en América Latina, la media de edad era 60 ± 9 años y la fracción de eyección media, del $36 \pm 9\%$. La tasa de mortalidad al año fue del 24,5%, la mortalidad intrahospitalaria fue del 11,7%, y aumentaba en pacientes con fracción de eyección reducida, cardiopatía isquémica y enfermedad de Chagas (8).

Según datos del Estudio de la Carga de la Enfermedad por Condiciones Cardíacas realizado por la consultora Deloitte, más de 2.000 peruanos murieron por causa de la insuficiencia cardíaca en 2015. Además, la enfermedad tuvo un impacto económico importante para el país, ya que generó un costo de cerca de 970 millones de soles y una pérdida de productividad que es 1,5 veces más alta que en el resto de la región (9).

2.2.3. Etiología

En la población latina tenemos factores de riesgo propios de raza como son: edad avanzada, obesidad y sobrepeso, diabetes, aterosclerosis, dislipidemia, síndrome metabólico e hipertensión arterial de difícil manejo (10).

Las causas de Insuficiencia Cardíaca se detallan en la siguiente tabla:

Tabla 1. Etiología de la insuficiencia Cardíaca

Miocardio enfermo		
Enfermedad cardíaca isquémica	Cicatriz miocárdica Aturdimiento/hibernación miocárdica Enfermedad arterial coronaria epicárdica Microcirculación coronaria anormal Disfunción endotelial	
Daño tóxico	Abuso de sustancias tóxicas de uso recreativo	Alcohol, cocaína, anfetaminas, esteroides anabólicos
	Metales pesados	Cobre, hierro, plomo, cobalto
	Medicación	Fármacos cistostáticos (antraciclinas), fármacos inmunomoduladores (anticuerpos monoclonales, interferones, como trastuzumab, cetuximab), antidepresivos, antiarrítmicos, antiinflamatorios no esteroideos, anestésicos)
	Radiación	
Daño inmunomediado e inflamatorio	Relacionado con infección	Bacteriana, por espiroquetas, fúngica, protozoica, parasítica (enfermedad de Chagas), por raiquitismo, viral (VIH/SIDA)
	No relacionado con infección	Miocarditis linfocítica/de células gigantes, enfermedades autoinmunitarias (enfermedad de Graves, artritis reumatoide, trastornos del tejido conectivo, lupus eritematoso sistémico), hipersensibilidad y miocarditis eosinofílica (Churg-Strauss)
Infiltración	Relacionada con enfermedad maligna	Infiltraciones y metástasis directa
	No relacionada con enfermedad maligna	Amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis (hierro), enfermedad de depósito de glucógeno (enfermedad de Pompe), enfermedades de depósito lisosomal (enfermedad de Fabry)
Alteraciones metabólicas	Hormonales	Enfermedades de tiroides y paratiroides, acromegalia, deficiencia de GH, hipercortisolemia, enfermedad de Conn, enfermedad de Addison, diabetes, síndrome metabólico, feocromocitoma, enfermedades relacionadas con la gestación y el periparto
	Nutricionales	Deficiencias en tiaminas, carnitina-L, selenio, hierro, fosfatos, calcio, desnutrición compleja (malignidad, sida, anorexia nerviosa), obesidad
Alteraciones genéticas	Diversas formas	MCH, MCD, VI no compactado, MAVD, miocardiopatía restrictiva (consulte literatura especializada), distrofias musculares y laminopatías
Condiciones de carga anormales		
Hipertensión		
Defectos estructurales de válvula o miocardio	Adquiridos	Valvulopatía mitral, aórtica, tricuspídea, pulmonar
	Congénitos	Comunicación interauricular o interventricular, otros
Enfermedades pericárdicas y endomiocárdicas	Pericárdicas	Pericarditis constrictiva Derrame pericárdico
	Endomiocárdicas	SHE, FEM, fibroelastosis endomiocárdica
Estados de gasto elevado		Anemia grave, sepsis, tirotoxicosis, enfermedad de Paget, fístula arteriovenosa, embarazo
Sobrecarga de volumen		Insuficiencia renal, sobrecarga de fluidos iatrogénica
Arritmias		
Taquiarritmias		Arritmias auriculares y ventriculares
Bradiarritmias		Disfunciones del nódulo sinusal, alteraciones de la conducción

FEM: fibrosis endomiocárdica; GH: hormona del crecimiento; MAVD: miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MCD: miocardiopatía dilatada; MCH: miocardiopatía hipertrófica; SHE: síndrome hipereosinofílico; VI: ventrículo izquierdo; VIH/SIDA: virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

* Fuente: Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol* 2016;69(12):1167.e1-e85 (5)

2.2.4. Clasificación:

a) De acuerdo al tiempo de evolución:

- ☐ **Insuficiencia cardíaca aguda:** Cambio gradual o rápido en los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca que resulta en la necesidad de una terapia urgente. También llamada IC descompensada, atribuida a un episodio reciente de IC o de nueva aparición. Se relata con mayor detalle más adelante, por ser de interés para la investigación.
- ☐ **Insuficiencia cardíaca crónica:** Representa la naturaleza persistente y progresiva de la enfermedad. Un paciente tratado con síntomas y signos que ha permanecido generalmente sin cambios por al menos un mes es llamado “estable”. IC “congestiva” es un término usado a veces, y describe a la IC crónica con evidencia de sobrecarga de volumen. A veces, el término “IC avanzada” es usado para los pacientes con síntomas severos, descompensación recurrente y disfunción cardíaca severa (5,7,10,12).

b) Clasificación de acuerdo a la FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo)

- ☐ **IC con fracción de eyección conservada (ICFEp):** FEVI \geq 50%. Formalmente llamada IC sistólica. Estos pacientes tienden a tener una edad avanzada y ser mujeres, menos frecuentemente con una etiología isquémica, y tienen más probabilidades de tener comorbilidades como hipertensión, fibrilación auricular o diabetes mellitus. En comparación con los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr), las hospitalizaciones por todas las causas y las muertes en pacientes son más probables debido a una enfermedad no cardiovascular.
- ☐ **IC con una fracción de eyección de rango medio (ICFEm):** FEVI 41-49%. Parece ser que corresponde a un grupo distinto en términos clínicos, lo cual permanece aún en investigación. Más probablemente tienen disfunción primaria sistólica leve, pero con características de disfunción diastólica.
- ☐ **IC con una fracción de eyección reducida (ICFEr):** FEVI \leq 40%. Formalmente llamada IC diastólica.

La superposición entre la insuficiencia cardíaca con FE preservada y FE reducida es considerable, y muchas personas tienen una combinación de disfunción sistólica y diastólica, aunque a menudo se informa que una es predominante.

Esta clasificación es clínicamente relevante, y el tratamiento a largo plazo difiere entre ambos grupos (5,7,10,12).

- c) **Clasificación funcional de la NYHA (New York Heart Association).** En base a la gravedad de los síntomas y la capacidad funcional. (Tabla 2)
- d) **Clasificación por estadios en base a cambios estructurales y síntomas (A-D) (ACC/AHA).** (Tabla 2)

Tabla 2. Clasificación de la Insuficiencia Cardiaca según la anomalía estructural (ACC/AHA) o según síntomas relacionados con la capacidad funcional (NYHA)

Estadios de la insuficiencia cardiaca según la clasificación de la ACC/AHA		Clasificación funcional de la NYHA. Signos	
Estadio de la insuficiencia cardiaca basada en la estructura y el daño en el músculo cardíaco		Severidad basada en síntomas y actividad física	
Estadio A	Con alto riesgo de insuficiencia cardiaca. Anomalía estructural o funcional no identificada; sin signos ni síntomas	Clase I	Sin limitación de la actividad física. El ejercicio físico normal no causa fatiga, palpitaciones o disnea
Estadio B	Enfermedad cardiaca estructural desarrollada claramente en relación con insuficiencia cardiaca, pero sin signos ni síntomas	Clase II	Ligera limitación de la actividad física sin síntomas en reposo; la actividad física normal causa fatiga, palpitaciones o disnea
Estadio C	Insuficiencia cardiaca sintomática asociada a enfermedad estructural subyacente	Clase III	Acusada limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; cualquier actividad física provoca la aparición de los síntomas
Estadio D	Enfermedad cardiaca estructural avanzada y síntomas acusados de insuficiencia en reposo a pesar de tratamiento médico máximo	Clase IV	Incapacidad de realizar actividad física; los síntomas de la insuficiencia cardiaca están presentes incluso en reposo y aumentan con cualquier actividad física

ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association

* Fuente: Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008). *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(12):1329.e1-1329.e70 (12)

2.2.5. Diagnóstico

a) Anamnesis y exploración física

Los síntomas y signos son usualmente inespecíficos y pueden deberse a otra causa no cardíaca.

A continuación, se señalan los signos y síntomas típicos de la IC:

Tabla 3. Signos y síntomas típicos de la Insuficiencia Cardíaca

Síntomas	Signos
Típicos	Más específicos
Disnea Ortopnea Disnea paroxística nocturna Tolerancia al ejercicio disminuida Fatiga, cansancio, más tiempo hasta recuperarse del ejercicio Inflamación de tobillos	Presión venosa yugular elevada Reflujo hepatoyugular Tercer sonido cardíaco (ritmo galopante) Impulso apical desplazado lateralmente
Menos típicos	Menos específicos
Tos nocturna Sibilancias Sensación de hinchazón Pérdida de apetito Confusión (especialmente en ancianos) Decaimiento Palpitaciones Mareo Síncope Bendopnea	Aumento de peso (> 2 kg/semana) Pérdida de peso (IC avanzada) Pérdida de tejido (caquexia) Soplo cardíaco Edema periférico (tobillos, sacro, escroto) Crepitantes pulmonares Menor entrada de aire y matidez a la percusión en las bases pulmonares (derrame pleural) Taquicardia Pulso irregular Taquipnea Respiración de Cheyne Stokes Hepatomegalia Ascitis Extremidades frías Oliguria Presión de pulso estrecha

* Fuente: Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol* 2016;69(12):1167.e1-e85 (5)

b) Péptidos natriuréticos

La concentración plasmática de péptidos natriuréticos (PN) puede emplearse como prueba diagnóstica inicial, especialmente en un contexto no agudo cuando no se dispone inmediatamente de ecocardiografía. El uso de PN es útil para establecer el pronóstico y severidad de la enfermedad en IC crónica y la medición de los niveles basales al ingreso es útil para establecer el pronóstico en la IC crónica agudizada. Los PN tienen una sensibilidad alta y en pacientes con valores de PN normales y sospecha de ICA (insuficiencia cardíaca aguda), este diagnóstico es improbable (umbrales: BNP < 100 pg/ml, NT-pro-BNP < 300 pg/ml, MR-proANP < 120 pg/ml).

La elevación de PN puede producirse por numerosas causas, cardiovasculares y no cardiovasculares; entre ellas, la FA (fibrilación auricular), la edad y la insuficiencia renal; y, pueden ser desproporcionadamente bajos en pacientes obesos, y en algunos pacientes con IC terminal descompensada, edema pulmonar de tipo «flash» o ICA derecha.

La Guía ACC/AHA 2017 recomienda, con un nivel de evidencia IIA, el screening con péptidos natriuréticos en aquellos pacientes en riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca para prevenir el desarrollo de disfunción ventricular izquierda o IC de novo, lo cual es aplicable a los pacientes diabéticos tipo 2.

c) Electrocardiograma

Un electrocardiograma (ECG) anormal aumenta la probabilidad del diagnóstico de IC (sensibilidad del 89%), pero esta prueba tiene una especificidad baja. Algunas anomalías en el ECG dan información sobre la etiología (p. ej., infarto de miocardio) y algunos hallazgos electrocardiográficos pueden proporcionar indicaciones para el tratamiento (p. ej., anticoagulación para la FA, marcapasos para la bradicardia).

d) Ecocardiografía

La ecocardiografía es el método de elección, la prueba más útil y disponible para establecer el diagnóstico en pacientes con sospecha de IC. Esta técnica proporciona información inmediata sobre el volumen de las cámaras, la función sistólica y diastólica del VI, el grosor de la pared, la función valvular y la hipertensión pulmonar. Esta información es crucial para establecer el diagnóstico y determinar el tratamiento más adecuado.

La información obtenida en la evaluación clínica detallada y con las pruebas antes mencionadas permitirá establecer un diagnóstico inicial y un plan de tratamiento para la mayoría de los pacientes. Generalmente, solo se requieren otras pruebas en caso de que el diagnóstico sea incierto

d) Otras pruebas de imagen:

Radiografía torácica

La radiografía torácica tiene poco uso en el proceso diagnóstico de los pacientes con sospecha de IC. Probablemente es más útil para identificar una causa pulmonar alternativa para los síntomas y signos del paciente, como enfermedad pulmonar maligna o intersticial, aunque la tomografía computarizada (TC) torácica es la técnica estándar actual. Para el diagnóstico de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), es necesario realizar una prueba de la función pulmonar con espirometría. La congestión venosa pulmonar, el derrame pleural, el edema intersticial o alveolar y la cardiomegalia suelen ser los hallazgos más específicos de la ICA, aunque en hasta un 20% de los pacientes con ICA la radiografía torácica es prácticamente normal.

Ecocardiografía de estrés

Se puede emplear la ecocardiografía de estrés mediante ejercicio o fármacos para identificar isquemia inducible o viabilidad miocárdica, y en algunos contextos clínicos en pacientes con enfermedad valvular (p. ej., regurgitación mitral dinámica, estenosis aórtica con flujo bajo y gradiente bajo).

Resonancia magnética cardiaca (RMC)

Se considera que la RMC es la técnica con mayor precisión para medir volúmenes, masa, fibrosis miocárdica y FE de los ventrículos izquierdo y derecho. Es la mejor alternativa de imagen cardiaca para pacientes con estudios ecocardiográficos no diagnósticos (especialmente para estudiar el corazón derecho) y es el método de elección para pacientes con enfermedad cardiaca congénita compleja. La RMC también puede emplearse para la evaluación de la isquemia miocárdica y la viabilidad en pacientes con IC y enfermedad arterial coronaria (considerados aptos para revascularización coronaria).

Tomografía computarizada por emisión de fotón único y ventriculografía con radionucleótidos

La tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) puede ser útil para la valoración de la isquemia y la viabilidad miocárdica. La gammagrafía con ácido propano 1,2 dicarboxínico 3,3 difosfono (DPD) puede ser útil para la detección de la amiloidosis cardiaca por transtiretina.

Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones (PET), sola o combinada con TC, puede ser útil para valorar la isquemia y la viabilidad.

Angiografía coronaria

La angiografía coronaria está recomendada para pacientes con IC que sufren angina de pecho refractaria a tratamiento médico, siempre que el paciente sea candidato a revascularización coronaria. La angiografía coronaria se debe considerar para pacientes con IC y una probabilidad pretest intermedia-alta de enfermedad arterial coronaria y la presencia de isquemia en una prueba de estrés no invasiva para establecer la etiología de la isquemia y la gravedad de la enfermedad arterial coronaria.

Tomografía computarizada cardiaca

El uso principal de la TC en pacientes con IC es la visualización no invasiva de la anatomía coronaria de los pacientes con IC y una probabilidad pretest baja-intermedia de enfermedad arterial coronaria o pacientes con resultados ambiguos en la prueba de estrés no invasiva para excluir el diagnóstico de enfermedad arterial coronaria, siempre que no haya contraindicaciones relativas (5,6,7,10,11).

2.2.6. Insuficiencia Cardíaca Aguda (ICA)

Definida como un rápido desarrollo o empeoramiento de síntomas y signos de falla cardíaca que requiere atención médica urgente. Los pacientes son predominantemente masculinos con una edad media de presentación mayor de 70 años. Representa la primera causa de hospitalización en pacientes de edad avanzada en el mundo occidental, caracterizada por mal pronóstico y alta tasa de re-hospitalización y mortalidad. La mortalidad hospitalaria oscila entre el 4 y el 7% con una mediana de estadía entre 4 y 11 días. La mortalidad después del alta continúa siendo alta (alrededor del 20%) y parece no haber mejorado significativamente en la última década. La incidencia de re-hospitalización es del 22 al 30% a los 1 a 3 meses y alcanza hasta el 65% a un año. Entre las comorbilidades cardiovasculares, la HTA se encuentra en alrededor del 70%, enfermedad arterial coronaria en 50-60%, y la fibrilación auricular en 30 a 40%. Comorbilidades no cardiovasculares incluyen DM en alrededor del 40%, ERC (enfermedad renal crónica) en 20 a 30%, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) en 20 al 30% y anemia en 15 a 30%.

En la siguiente tabla se indican los factores desencadenantes de la ICA:

Tabla 4. Factores desencadenantes de la Insuficiencia Cardíaca Aguda

Síndrome coronario agudo
Taquiarritmia (p. ej., fibrilación auricular, taquicardia ventricular)
Aumento excesivo de la presión arterial Infección (p. ej., neumonía, endocarditis infecciosa, sepsis)
Falta de adherencia a la restricción de sal/fluidos o medicación
Bradiarritmia
Sustancias tóxicas (alcohol, drogas)
Fármacos (p. ej., AINE, corticoides, sustancias inotrópicas negativas, quimioterapia cardiotoxicas)
Exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Embolia pulmonar
Cirugía y complicaciones perioperatorias
Aumento del impulso simpático, miocardiopatía relacionada con estrés
Alteraciones hormonales/metabólicas (p. ej., disfunción tiroidea, cetoacidosis diabética, disfunción adrenal, embarazo y alteraciones pericárdicas)
Daño cerebrovascular
Causa mecánica aguda: SCA complicado con rotura miocárdica (rotura de la pared libre, comunicación interventricular, regurgitación mitral aguda), traumatismo torácico o intervención cardíaca, incompetencia de válvula nativa o protésica secundaria a endocarditis, disección o trombosis aórtica)

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; SCA: síndrome coronario agudo.

* Fuente: Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol* 2016;69(12):1167.e1-e85 (5).

a) Clasificación

Clasificación según la entidad clínica

☐ IC cardíaca crónica agudamente descompensada

Insuficiencia cardíaca aguda en el contexto de la miocardiopatía preexistente. Ocurre en el 65-75% de pacientes hospitalizados por ICA. Entre las comorbilidades más prevalentes se incluyen fibrilación / aleteo auricular (30-46%), cardiopatía valvular (44%) y miocardiopatía dilatada (25%). Las comorbilidades más comunes que la desencadenan son hipertensión arterial no controlada, isquemia cardíaca nueva o que empeora, arritmias (principalmente auriculares), el incumplimiento o la interrupción de la medicación, enfermedades infecciosas intercurrentes o las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar crónica.

☐ IC aguda de novo

Pacientes que se presentan por primera vez con síntomas y signos típicos de insuficiencia cardíaca. Ocurre en un tercio o menos de los pacientes hospitalizados por ICA. A menudo tienen factores de riesgo como hipertensión arterial, diabetes mellitus o edad avanzada. Las etiologías más comunes son isquemia cardíaca, insuficiencia valvular aguda, seguido de disfunción miocárdica aguda como lesiones inflamatorias (p. Ej., Miocardiopatía viral), lesiones tóxicas (p. Ej., Miocardiopatía inducida por fármacos) y, lesiones de naturaleza indefinida, como la miocardiopatía periparto. También se pueden presentar en el contexto de una disfunción miocárdica reversible como la miocardiopatía arritmogénica inducida por taquicardia, la miocardiopatía de Takotsubo inducida por simpatoexcitación y las relacionadas con una enfermedad endocrina, como el estado hipermetabólico en la tormenta tiroidea. Las patologías extracardíacas también pueden precipitar la insuficiencia cardíaca aguda, como es el caso de la embolia pulmonar o el derrame pericárdico que causa taponamiento cardíaco, los cuales reducen el gasto del VI (ventrículo izquierdo) (5,13,14).

Las siguientes clasificaciones guían el tratamiento y ayudan al pronóstico del paciente con ICA

Clasificación de acuerdo la presión arterial sistólica a la presentación:

- ☐ IC Hipertensiva: > 140 mmHg.
- ☐ IC Normotensiva: 90-140 mmHg. Junto la hipertensiva, las más frecuentes.
- ☐ IC Hipotensiva: < 90 mmHg. 5-8%. De mal pronóstico (5).

Clasificación clínica basada en la exploración física:

Para detectar la presencia de síntomas/signos clínicos de congestión («húmeda» frente a «seca», presente o ausente) o hipoperfusión periférica («fría» frente a «caliente», presente o

ausente). La combinación de estas opciones permite identificar 4 grupos de pacientes: caliente y húmedo (bien perfundido y congestionado), es la combinación más frecuente; frío y húmedo (hipoperfundido y congestionado); frío y seco (hipoperfundido sin congestión), y caliente y seco (compensado, bien perfundido, sin congestión) (5). (Figura 1)

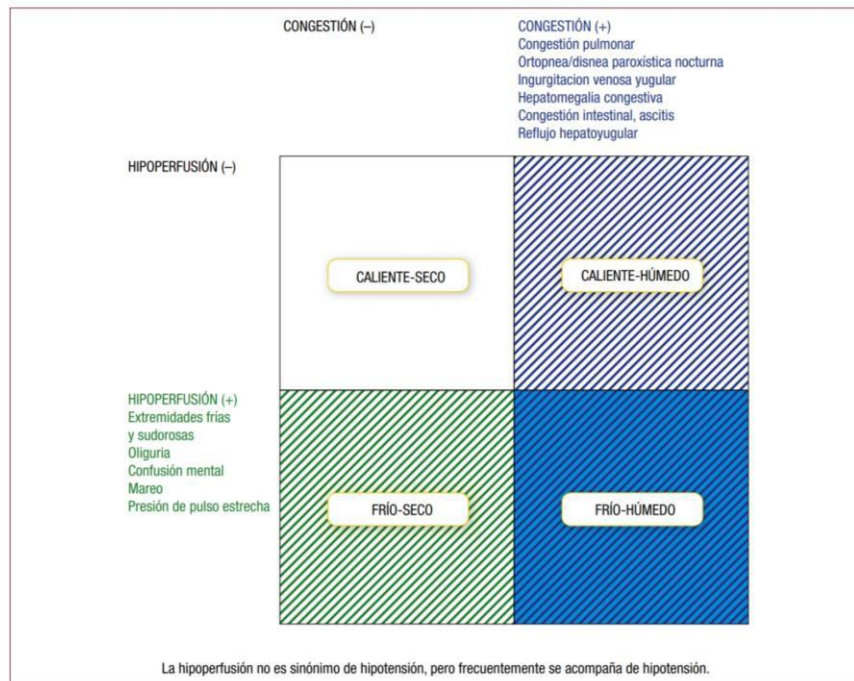


Figura 1. Perfil clínico de los pacientes con Insuficiencia Cardíaca Aguda según la presencia/ausencia de congestión o hipoperfusión

*Fuente: Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol* 2016;69(12):1167.e1-e85 (5)

Clasificación de Killip y Kimball, en pacientes con IMA que complica la IC:

- ☐ Clase I, sin signos clínicos de IC
- ☐ Clase II, IC con estertores y S3 galopante
- ☐ Clase III, con edema pulmonar agudo franco
- ☐ Clase IV, shock cardiogénico, hipotensión (PAS < 90 mmHg) y evidencia de vasoconstricción periférica, como oliguria, cianosis y diaforesis (5).

b) Consideraciones diagnósticas en ICA

El proceso diagnóstico se debe iniciar en el contexto prehospitalario y continuar en el servicio de urgencias para establecer el diagnóstico e iniciar el tratamiento adecuado lo antes posible. El beneficio del tratamiento precoz en los SCA (síndrome coronario agudo) se debe considerar en el contexto de la ICA. En paralelo, se debe identificar y manejar las entidades potencialmente mortales o factores desencadenantes coexistentes que requieren tratamiento o corrección urgente. Normalmente, un paso inicial del proceso diagnóstico de la ICA es descartar otras causas alternativas de los síntomas y signos del paciente (infección pulmonar, anemia grave, insuficiencia renal aguda).

Típicamente, los síntomas y signos de ICA reflejan sobrecarga de fluidos (congestión pulmonar o edema periférico) o gasto cardiaco reducido con hipoperfusión periférica, lo cual debe ser explorado mediante el examen físico, y se debe confirmarse posteriormente mediante pruebas adicionales (los cuales se detallaron previamente), como son ECG, radiografía torácica, pruebas de laboratorio (con biomarcadores específicos) y ecocardiografía en primera instancia.

Además, se deben realizar las siguientes pruebas de laboratorio al ingreso de todos los pacientes: troponina cardiaca (útil para la detección de SCA como causa subyacente de la ICA, sin embargo, en la gran mayoría de los pacientes con ICA se detectan altas concentraciones, frecuentemente sin isquemia miocárdica obvia ni una complicación coronaria aguda, lo cual indica la presencia de daño o necrosis de miocitos; también en pacientes con embolia pulmonar aguda como causa subyacente de la descompensación, la determinación de altas concentraciones de troponinas es útil para la estratificación del riesgo y la toma de decisiones), nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, electrolitos (sodio, potasio), pruebas de función hepática (los resultados anormales permiten identificar a los pacientes con mayor riesgo de un pronóstico desfavorable y pueden ser útiles para optimizar el tratamiento), tirotrópina (TSH) (dado que el hipotiroidismo y el hipertiroidismo pueden precipitar la ICA), glucosa y recuento sanguíneo completo. La prueba de dímero D está indicada para pacientes con sospecha de embolia pulmonar aguda. La determinación sistemática de gases arteriales no es necesaria y se debe restringir a los pacientes cuya oxigenación no se puede evaluar rápidamente con oximetría de pulso, sin embargo, puede ser útil cuando sea preciso medir las presiones parciales de O₂ y CO₂ (5,13,14).

2.3. Diabetes mellitus y Enfermedad Cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares (ECV), conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos, son la principal causa de muerte en pacientes con DM, que corresponde al 50-80% de las muertes.

Un informe del "período temprano" (1950-1975) del Framingham Heart Study demostró un aumento de 4 veces del riesgo de ECV en personas diabéticas en comparación con los no diabéticos; sin embargo, este exceso de riesgo disminuyó a 3 veces en el "período posterior" del estudio (1975-2005), presumiblemente debido a una mejor adherencia a la modificación de los factores de riesgo (tanto por parte de los médicos como de los pacientes). Más del 68% de las personas con diabetes mayores de 65 años mueren por una enfermedad cardíaca. En promedio, una persona de 50 años con DM muere seis años antes en comparación con una contraparte sin DM.

La Emerging Risk Factor Collaboration, un metaanálisis de 102 estudios prospectivos, mostró que la DM en general confiere un doble exceso de riesgo de ECV, independientemente de otros factores de riesgo; siendo mayor en mujeres y en edades más tempranas, en aquellos con DM prolongada y complicaciones microvasculares, incluyendo enfermedad renal o proteinuria.

Numerosos estudios han demostrado la eficacia de controlar los factores de riesgo cardiovascular individuales para prevenir o retrasar la ECA (enfermedad cardiovascular aterosclerótica) en personas con diabetes, por lo tanto, deben evaluarse al menos una vez al año en todos los pacientes con diabetes, y dichos factores deben tratarse. Estos factores de riesgo son obesidad / sobrepeso, hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, enfermedad renal crónica y la presencia de albuminuria. Según la guía de práctica clínica de la ADA, la calculadora de riesgo de ECA del American College of Cardiology / American Heart Association (Risk Estimator Plus) es una herramienta útil para estimar el riesgo de ECA a 10 años, y ayuda a estratificar el riesgo de ECA y a guiar la terapéutica según las guías de manejo actualizadas.

Sin embargo, a pesar del progreso significativo en el tratamiento de los factores de riesgo, el control del riesgo residual CV sigue siendo un desafío importante en la prevención secundaria, por lo cual se vienen estudiando nuevas drogas que lo puedan disminuir (6,15,16,17).

2.4. Diabetes mellitus e Insuficiencia Cardíaca

Uno de los trastornos cardiovasculares más tempranos, más comunes y más graves en pacientes con diabetes es la insuficiencia cardíaca (IC). La IC es el segundo evento cardiovascular inicial más frecuente en pacientes con DM, incluso tiene mayor probabilidad de ser la primera complicación CV, antes que el infarto agudo al miocardio o el accidente cerebrovascular. La mejora de la supervivencia después del infarto de miocardio, el envejecimiento de la población, los estilos de vida inadecuados y la creciente prevalencia de diabetes tipo 2 significa que la IC llegó para quedarse.

Estas dos entidades tienden a coexistir, y el impacto de cada condición en la otra tiene influencias bidireccionales en términos de causalidad y efecto, en la que una aumenta la incidencia y empeora el pronóstico de la otra. Los ensayos clínicos recientes han demostrado la fisiopatología compartida entre diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca, el efecto sinérgico de manejar ambas afecciones, y el potencial de las terapias para la diabetes mellitus para modular el riesgo de los resultados de la insuficiencia cardíaca. La evidencia además demuestra que, en los pacientes con diabetes, la insuficiencia cardíaca no solo es común y clínicamente importante, sino que también se puede prevenir y tratar, lo cual es alentador (6,18,19).

2.4.1. Epidemiología

La alta incidencia de insuficiencia cardíaca en diabéticos fue descrita por primera vez en el Framingham Heart Study (1979), este estudio reportó que la diabetes mellitus duplica y quintuplica el riesgo de insuficiencia cardíaca en hombres y mujeres respectivamente. En pacientes con DM, la prevalencia de IC es entre 9% y 22%, que es 4 veces más alto que la población general. El registro de Kaiser Permanente halló que la incidencia de insuficiencia cardíaca se duplicó en diabéticos por cada década por encima de 45 años de edad; en los mayores de 65 años, el 39% de los diabéticos desarrollan insuficiencia cardíaca, en comparación con el 23% que se produce en los no diabéticos. Tenebaum y colaboradores demostraron una mayor frecuencia de insuficiencia cardíaca en diabéticos con enfermedad arterial coronaria en comparación con aquellos sin enfermedad coronaria (46% vs 36% respectivamente).

La IC también incrementa el riesgo de incidencia de DM tipo 2. En pacientes con IC, la prevalencia de DM varía del 10% a 47%, siendo ésta mayor en pacientes hospitalizados con IC, con algunos reportes de más del 40%.

La prevalencia de diabetes mellitus es de 25% en los pacientes con disfunción sistólica, y de hasta el 40% en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (18,19,20,21,22).

Pronóstico

Los pacientes con IC y diabetes tipo 2 tienen un riesgo de mortalidad por todas las causas el doble que el de pacientes similares sin diabetes, mientras que el riesgo de muerte cardíaca súbita es tres veces mayor. Si un paciente con IC sufre de diabetes tipo 2, su riesgo de muerte a los 3 años se acerca al 40%. En pacientes con DM2 mayores de 65 años, la coexistencia de insuficiencia cardíaca presagia un riesgo de mortalidad 10 veces mayor y la supervivencia a cinco años se reduce al 12,5%. El riesgo de hospitalización por todas las causas es hasta un 50% mayor en pacientes con DM que en aquellos sin DM, y el de hospitalización debido a IC descompensada tres veces mayor. El reingreso hospitalario y la estancia hospitalaria aumenta modestamente en pacientes con DM. Además, los pacientes con DM e IC tienen peor calidad de vida relacionada con la salud que los pacientes con insuficiencia cardíaca sola. Por último, la DM2 empeora el pronóstico para pacientes con ICFeR, pero aún más con ICFeP, al aumentar el riesgo de muerte y hospitalización (16,20,22,24,25).

2.4.2. Etiología

La DM puede conducir a IC a través de mecanismos mediados por aterosclerosis e independientemente de aterosclerosis. La enfermedad coronaria aterosclerótica a menudo es acelerada, grave, difusa y silenciosa, y aumenta el riesgo de IM y disfunción isquémica del miocardio. La DM per se y la combinación con otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial y dislipidemia; favorecen la disfunción endotelial, la inflamación, stress oxidativo y el daño vascular, lo que se traduce en enfermedad coronaria, isquemia miocárdica y miocardiopatía isquémica.

El riesgo de IC en pacientes con DM aumenta con la edad, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, enfermedad arterial periférica, nefropatía, retinopatía, mayor duración de la DM, obesidad, hipertensión y NT-proBNP (N-terminal péptido natriurético pro-B) más alto. El infarto de miocardio previo suele ser un factor importante en la insuficiencia cardíaca aguda.

El control glucémico deficiente está asociado con mayor riesgo de desarrollo de IC, independientemente de la edad, el índice de masa corporal, la presión arterial y la presencia de enfermedad arterial coronaria. Un aumento del 1% en los niveles de hemoglobina A1c (HbA1c) está relacionado con un aumento del 8% en el riesgo de insuficiencia cardíaca; por el contrario, una reducción del 1% en los niveles de HbA1c está relacionada con una disminución del riesgo del 16% de desarrollar IC y mal pronóstico. En un estudio de cohorte prospectivo de 18084 personas sin DM con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, un aumento de glucosa plasmática en ayunas de 1-mmol /L se asoció con un riesgo 1.23 veces mayor de hospitalización por IC. El

riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca es 1.7 veces mayor para pacientes con intolerancia a la glucosa (IGT) o resistencia a la insulina en comparación con individuos normales. La totalidad de los datos clínicos disponibles sugiere que la reducción de la glucosa para la cardioprotección es efectiva, pero probablemente solo cuando se aplica temprano, cerca del inicio de la hiperglucemia, lo cual refuerza la definición de "memoria metabólica".

Los predictores de DM incidente en pacientes con IC incluyen elevación del IMC y circunferencia de la cintura, antecedentes de tabaquismo, glucosa o HbA1c elevada, presión arterial sistólica más alta, mayor duración de la insuficiencia cardíaca, terapia diurética y mayor Clase funcional de la NYHA. El deterioro metabólico es intrínseco a la fisiopatología de la IC, y la resistencia a la insulina está presente en hasta el 60% de los pacientes con IC. Entre pacientes no diabéticos con IC inscritos en el programa CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) y EMFASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure), la incidencia de DM fue de 28 y 21 por 1000 personas-año, respectivamente, que es sustancialmente más alto que los adultos de edad similar en la población general (9.4-10.9 por 1000 personas / año para adultos de 45 años o más).

Todo lo anterior sugiere que el riesgo de insuficiencia cardíaca está controlado por factores exclusivos de la DM2, como la hiperglucemia y la resistencia a la insulina. Esta interacción bidireccional ha proporcionado evidencia para apoyar la existencia de la Cardiomiopatía Diabética (CMD) como una condición clínica distinta. El diagnóstico de CMD requiere una historia de varios años de diabetes, pobre control glicémico y descartar otras etiologías de la IC; se caracteriza por disfunción diastólica temprana en ausencia de enfermedad coronaria o enfermedad cardíaca hipertensiva; sin embargo, este tipo de cardiomiopatía puede estar presente simultáneamente con otras condiciones cardiovasculares, pero será la diabetes per se, la que explica el daño miocárdico inicial.

El primer informe de esta asociación fue publicado por Lundbaek et al. en 1954; más tarde, en 1972, Rubler et al. informó una serie de cambios patológicos en el tejido miocárdico en cuatro pacientes con glomerulosclerosis diabética, describiendo la presencia de hebras fibróticas difusas que se extienden entre haces de músculos e hipertrofia miofibrilar; poco después, los investigadores que trabajaron en el Framingham Heart Study demostraron una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca en mujeres y hombres con diabetes, con una mayor prevalencia de complicaciones cardiovasculares.

La progresión de la IC a menudo comienza con la insuficiencia cardíaca diastólica y es un sello distintivo de la diabetes tipo 2. La hipertrofia del VI causa disfunción diastólica, que es una manifestación funcional temprana de la miocardiopatía diabética y está presente en 40% a 75%

de los pacientes con DM. La DM es un predictor del desarrollo de insuficiencia cardíaca sintomática en pacientes con disfunción sistólica asintomática del ventrículo izquierdo.

Se identifican dos fenotipos: la cardiomiopatía dilatada y el fenotipo restrictivo, en el cual predomina el remodelado concéntrico y la disfunción diastólica, en su evolución natural desarrollan ICFer o ICFEp respectivamente. La presencia de diabetes y el síndrome metabólico aumentan el riesgo de IC con fracción de eyección preservada, particularmente si las complicaciones microvasculares de la diabetes también están presentes (11,16,18,20,22,23,24,26,27,28,29,30,31).

2.4.3. Fisiopatología

Los factores fisiopatológicos en la diabetes que impulsan el desarrollo de CMD incluyen: glucotoxicidad directa producida por la hiperglicemia/resistencia a la insulina, alteración en la reserva energética del cardiomiocito, activación inapropiada del sistema-renina-angiotensina-aldosterona, stress oxidativo, inflamación y modulación inmune disfuncional, disfunción endotelial, acumulación de productos de glicosilación avanzada, homeostasis de calcio deteriorada, disfunción autonómica, microangiopatía, disfunción mitocondrial, lipotoxicidad, esteatosis miocárdica, necrosis miocárdica subclínica y apoptosis.

El corazón normal consume principalmente ácidos grasos libres (AGL; ~70%) y glucosa (~30%). Sin embargo, puede adaptar su elección de combustibles según su disponibilidad. Esta flexibilidad metabólica está predominantemente regulada por el 'ciclo de Randle', por el cual los altos niveles circulantes de glucosa disminuyen las tasas de oxidación de AGL y viceversa.

En la DM2, se encuentran niveles elevados de AGL y glucosa en plasma, debido a un aumento de la lipólisis, la lipogénesis hepática y la gluconeogénesis hepática, lo que aumenta el suministro de sustrato al corazón.

En la insuficiencia cardíaca, la activación simpática promueve la lipólisis y la liberación de AGL del tejido adiposo al plasma, y aumenta la absorción de glucosa y AGL en los miocitos cardíacos, mientras que disminuye su absorción y oxidación en las mitocondrias; lo cual conduce a la acumulación de intermedios metabólicos en el citosol, lo que induce la señalización desadaptativa.

En la DM tipo 2, el aumento de los niveles de AGL activa el receptor activado por proliferador de peroxisoma (PPAR) α , un receptor nuclear que aumenta las transcripciones del metabolismo de AGL, desplazando la utilización del sustrato hacia AGL; junto con el aumento de la resistencia

a la insulina, esto minimiza la utilización de glucosa y hace que el corazón sea metabólicamente menos flexible y contribuye a la ineficiencia energética. Primero, la oxidación de AGL requiere un 11% más de oxígeno por unidad de carbono que la oxidación de glucosa. En segundo lugar, los AGL inducen la expresión de la proteína de desacoplamiento mitocondrial (UCP) 3 a través de PPAR- α , disipando el gradiente de protones mitocondriales. Esto deteriora la eficiencia de producción de ATP, ya que se requiere más oxígeno para la síntesis de ATP, un proceso denominado 'desacoplamiento mitocondrial'. Los niveles elevados de ácidos grasos libres causan acumulación de lípidos en los cardiomiocitos y lipotoxicidad, que se manifiesta como disfunción contráctil y eventual apoptosis de los cardiomiocitos.

El aumento de la generación de ROS (especies reactivas de oxígeno) como el superóxido, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo es la causa de la oxidación y modificación de la estructura de las proteínas celulares, los ácidos nucleicos y los lípidos de membrana. El daño de la estructura celular y el deterioro de su función conduce a la necrosis celular y la activación de genes implicados en el daño celular.

La hiperglicemia e hiperinsulinemia producen una actividad reducida de la bomba de calcio reticular sarcoplasmática, y la disminución de la tasa de eliminación de calcio del citoplasma en la diástole, lo cual puede ser responsable de la disfunción diastólica.

Se observa una aceleración de la aterosclerosis a través de la proliferación e inflamación de las células vasculares del músculo liso. La DM también se asocia con dislipidemia más aterogénica, en la cual las partículas del colesterol LDL son más aterogénicas incluso con niveles plasmáticos casi normales y de un tamaño más pequeño en comparación con pacientes no diabéticos; y, con disfunción endotelial, que promueve la adhesión de leucocitos y plaquetas, trombosis, inflamación y ulceración de la placa coronaria.

Los AGE (productos de glicosilación avanzada) se producen a partir de la glicosilación no enzimática de lípidos, lipoproteínas y aminoácidos. El depósito de AGE aumenta el entrecruzamiento del tejido conectivo, fibrosis y rigidez cardíaca y contribuye a la alteración de la relajación diastólica. Los AGE también puede afectar directamente la función de las células inmunes, específicamente a los macrófagos.

El deterioro de la microcirculación en la diabetes produce una regeneración vascular disregulada que afecta la perfusión tisular independientemente del flujo arterial coronario.

La hiperglucemia contribuye a la activación del sistema local renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), que conduce a la sobreproducción de angiotensina II y aldosterona, que induce

hipertrofia cardíaca y fibrosis y exagera la disfunción diastólica; estudios recientes sugieren que esto está relacionado con la lesión de la microvasculatura coronaria.

Debido a la neuropatía autonómica, inicialmente se produce la pérdida del tono parasimpático lo cual causa un aumento compensatorio en el tono simpático con niveles elevados de noradrenalina y resistencia a la insulina, y con el tiempo, se produce la denervación simpática, que se ve por primera vez distalmente en el ápice del corazón y con el tiempo se propaga a la base. Por último, la activación neurohumoral puede ser inicialmente beneficiosa, pero a largo plazo se convierte en desadaptativa, ya que conduce a fibrosis cardíaca y muerte de los miocitos cardiacos.

La DM ejerce distintos efectos sobre la remodelación miocárdica en ICFEp e ICFEr. Un análisis reciente mostró que los perfiles de biomarcadores específicos para ICFEr están relacionados con la proliferación celular y el metabolismo, mientras que aquellos específicos para ICFEp están relacionados con inflamación y reorganización de la matriz extracelular. En ICFEp, la DM aumenta principalmente la hipertrofia y rigidez de los cardiomiocitos, probablemente debido a la hiperinsulinemia y la inflamación endotelial microvascular. En ICFEr, la DM aumenta la fibrosis de reemplazo debido a la muerte celular de cardiomiocitos inducida por lipotoxicidad o productos finales de glicación avanzada. Cómo estos mecanismos se orientan a un fenotipo u otro es algo que será de sumo interés para guiar la terapéutica en un futuro cercano (17,18,20,21,24,32,33).

2.4.4. Diagnóstico

Previamente ya se mencionaron, por separado, los métodos diagnósticos de la DM tipo 2 y de la Insuficiencia cardíaca.

2.4.5. Tratamiento

Los pacientes con DM e insuficiencia cardíaca pueden tener regímenes médicos extremadamente complejos. Para el control glucémico, un componente esencial de autocuidado de DM, incluye adherencia a medicamentos, monitoreo de glucosa, modificación de la dieta, actividad física, control de peso y estrés, y toma de decisiones individualizadas según las comorbilidades asociadas. A esto, se suma al autocuidado de la insuficiencia cardíaca requerido que incluye todo lo anterior más una dieta restringida en sodio y líquidos y manejo de síntomas. Por lo tanto, el modelo de atención requiere un trabajo en equipo multidisciplinario que generalmente incluye médicos, enfermeras, dietistas, trabajadores sociales y trabajadores de salud comunitaria.

Manejo de estilos de vida

El tratamiento se inicia con las medidas de cambio de estilo de vida, una dieta saludable baja en calorías y actividad física regular según la capacidad de cada paciente.

El manejo del estilo de vida debe ser integral. En pacientes con ICFEp y obesidad, muchos de los cuales también tienen DM, un programa combinado de dieta y ejercicio pueden mejorar la capacidad funcional. Los pacientes referidos a rehabilitación cardíaca deben ser aconsejados sobre la importancia de la adherencia a la capacitación. Aunque la pérdida de peso involuntaria se asocia con mal pronóstico en la insuficiencia cardíaca, datos limitados sugieren que la pérdida de peso intencional puede mejorar la capacidad de ejercicio en pacientes obesos con insuficiencia cardíaca, incluidos aquellos con DM (18).

2.4.5.1. Manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2 en la Insuficiencia Cardíaca

Objetivos terapéuticos

Los últimos ensayos clínicos expresan que la prevención y tratamiento de las complicaciones cardiovasculares, como la insuficiencia va más allá del control glicémico. El tratamiento intensivo para alcanzar objetivos bajos de HbA1c reduce el riesgo a largo plazo de eventos microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía periférica). Aunque el control glucémico intensivo no parece reducir el riesgo de mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular o accidente cerebrovascular, puede reducir el riesgo de infarto de miocardio no mortal (IM). El UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), ADVANCE (Action in Diabetes and Enfermedad vascular), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), y ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), son estudios que reportaron a la IC como un punto final secundario y no encontraron diferencias en las tasas del evento entre el tratamiento intensivo (HbA1c media 6,4% -7,0%) y tratamiento estándar (HbA1c media 7,3% -8,4%), de hecho, niveles menores de 6% tienen peores resultados. Los estudios de observación sugieren que el control glucémico moderado puede ser óptimo para pacientes con DM e IC. La asociación entre HbA1c y mortalidad entre los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen forma de U de manera constante, con la mortalidad más baja en pacientes con HbA1c del 7% al 8%.

Las decisiones de tratamiento deben considerar los posibles beneficios y daños de los medicamentos individuales para reducir la glucosa. La AHA sugiere un rango de HbA1c 7% a 8% para la mayoría de los pacientes con IC, de acuerdo con las pautas de las guías de práctica clínica de DM para pacientes con comorbilidades graves. Para pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada en etapa D que no busca apoyo circulatorio mecánico o trasplante, objetivos menos estrictos pueden ser apropiados.

Los ensayos controlados aleatorizados más recientes se han centrado en la seguridad cardiovascular de los medicamentos para reducir la glucosa (según lo ordenado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) en 2008 y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 2012) en lugar de beneficios potenciales de objetivos de HbA1c más bajos o terapias más intensivas. Estas pruebas se centraron como punto final a los eventos cardiovasculares mayores adversos (MACE) de 3 puntos (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular no fatal) pero a veces incluida la insuficiencia cardíaca como punto final secundario. Los participantes lograron netas reducciones de HbA1c entre 0.3% y 0.6% en comparación con los brazos comparadores, cualquier beneficio cardiovascular o en la IC no se correlacionaron con el grado de reducción de HbA1c, por lo tanto, eran en gran medida independientes del control de glicemia. La mayoría de los pacientes tenían antecedentes de DM2 prolongada y enfermedad CV aterosclerótica establecida (o, alternativamente, tenían un alto riesgo CV) y, por lo tanto, la evidencia derivada de estos ensayos es más convincente para la prevención secundaria de eventos CV. Hasta hace poco, la generalización de los resultados de los ensayos para individuos con insuficiencia cardíaca se vio obstaculizada por el número relativamente modesto de pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca inscrita, que oscila entre el 9 y el 28% y la caracterización limitada de la insuficiencia cardíaca en términos de fracción de eyección, etiología, clase funcional o niveles de biomarcadores, ya sea al inicio del estudio o durante el seguimiento, sin embargo, han surgido ensayos que se centran en pacientes con insuficiencia cardíaca y DM2 como se verá más adelante (15,18,24,34,35).

a) **Metformina**

La metformina se recomienda como el fármaco inicial en pacientes con DM tipo 2 en ausencia de contraindicaciones. La metformina es efectiva, segura y generalmente bien tolerada. A pesar de que la metformina estaba previamente contraindicada en la insuficiencia cardíaca debido a las preocupaciones sobre el riesgo poco frecuente de acidosis láctica, múltiples estudios de observación sugieren un beneficio en la supervivencia, por lo cual, la FDA eliminó la insuficiencia cardíaca como una contraindicación para el uso de metformina en 2006.

En un metaanálisis de 9 estudios de observación y de bases de datos de casi 34000 pacientes, metformina se asoció con mortalidad reducida, mejora en el pronóstico CV y una pequeña reducción en hospitalización por todas las causas en pacientes con insuficiencia cardíaca en comparación con sujetos de control. Aun así, no se han realizado estudios de seguridad cardiovascular diseñados para evaluar el efecto de la metformina en los eventos CV.

Las acciones cardioprotectoras de metformina en pacientes diabéticos no se entienden completamente. La activación de AMPK (proteína quinasa activada por AMP) es un supuesto

mecanismo de acción. La activación de AMPK inhibe la vía mTOR (objetivo mecanístico de la rapamicina) y reprime la síntesis de proteínas, lo que podría inhibir la hipertrofia cardíaca. La metformina podría aumentar la utilización de glucosa en el miocardio en parte activando AMPK o aumentando la sensibilidad a la insulina miocárdica. Aunque la activación de AMPK también podría aumentar la oxidación de AG (ácidos grasos), la extensión de la utilización de AG podría verse atenuada por las mejoras en la sensibilidad periférica a la insulina, lo que reduciría la entrega de AGs al corazón. También se ha demostrado que la fibrosis cardíaca se atenúa en la insuficiencia cardíaca con el tratamiento con metformina en ratones sometidos a constricción aórtica transversal.

En pacientes con diabetes tipo 2 con insuficiencia cardíaca estable, la metformina puede usarse si la tasa de filtración glomerular estimada permanece > 30 ml / min, pero debe evitarse en pacientes inestables u hospitalizados con insuficiencia cardíaca (15,18,24,34,35).

b) Sulfonilureas

Existen datos limitados sobre el uso de la terapia con sulfonilureas (SU) y el desarrollo de la insuficiencia cardíaca en individuos con DM.

En UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), el control glucémico intensivo con sulfonilurea o insulina en pacientes con DM recién diagnosticada no se asoció con mayores tasas de IC en comparación con terapia convencional basada en la dieta. En el estudio BARI-2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) de pacientes con DM y cardiopatía coronaria, el tratamiento con sulfonilureas, insulina o ambas estaban asociadas con un riesgo similar de insuficiencia cardíaca comparado con el uso de metformina, tiazolidinediona o ambos. En un estudio observacional de Beneficiarios de Medicare con DM dado de alta después de hospitalización por IC, no hubo asociación entre el uso de sulfonilurea y la mortalidad posterior. Contrario a estos ensayos prospectivos limitados, varios estudios observacionales han sugerido que la terapia con sulfonilurea puede estar asociada con un mayor riesgo de eventos de IC en comparación con metformina o agentes más nuevos. El único estudio de seguridad cardiovascular es el estudio CAROLINA (CARDiovascular Result Study of LINagliptin Versus Glimiperide in Type 2 Diabetes), el cual compara el inhibidor DPP4 linagliptina versus la sulfonilurea glimiperida, y mostró una seguridad CV comparable de ambos fármacos en pacientes con DM2 durante un seguimiento de 6.2 años.

Las posibles razones de complicaciones cardiovasculares adversas con la terapia de SU podrían incluir la inhibición del precondicionamiento miocárdico, hipoglucemia, aumento de peso e hipertensión (15,18,24,34,35).

c) Insulina

Muchos pacientes con DM2 requieren insulina como monoterapia o en combinación con otros agentes glucémicos para lograr un control glucémico adecuado. Por ello, es probable que las personas que reciben terapia con insulina sean mayores y tengan un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca.

El ensayo ORIGIN (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention), en el que se aleatorizaron individuos con DM a insulina glargina o tratamiento estándar, luego de una mediana de seguimiento de 6.2 años, no se encontraron diferencias en ningún resultado cardiovascular, incluida la hospitalización por IC. El ensayo DEVOTE fue un estudio que comparó la seguridad cardiovascular de la insulina degludec versus la insulina glargina en sujetos con diabetes tipo 2 con alto riesgo de eventos cardiovasculares, durante un seguimiento de 1,8 años, no se encontró un aumento de resultados cardiovasculares adversos ni de insuficiencia cardíaca. Sin embargo, es importante señalar que mejorar el control glucémico con insulina no ha demostrado reducir el riesgo elevado de insuficiencia cardíaca que existe en la diabetes mellitus. Además, se ha sugerido que la insulina exógena al aumentar la absorción de glucosa en el miocardio en ausencia de una reducción compensatoria en la absorción de AG libres, podría exacerbar el estrés metabólico mediado por la insulina al aumentar la glucolipototoxicidad, y también tiene efecto anti-natriurético dosis dependiente, y se observa ligera retención de fluidos con su uso.

El uso de insulina se asocia con aumento de peso y riesgo de hipoglucemia y debe usarse con precaución y una estrecha vigilancia. Se prefieren otros agentes, como metformina e inhibidores de SGLT-2, si se puede controlar adecuadamente el control glicémico (15,18,24,34,35).

d) Tiazolinedionas

Los ensayos de seguridad CV han demostrado que las tiazolinedionas (TZD) están asociadas con aumento de las tasas de hospitalización por IC en pacientes sin IC al inicio del estudio. En el ensayo PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events), que incluyó a 5238 individuos con enfermedad macrovascular, la pioglitazona se asoció con un menor riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, pero un mayor riesgo de eventos de IC en comparación con placebo. De manera similar, en el ensayo RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) de 4447 pacientes con DM sin IC, el riesgo de hospitalización por IC o mortalidad se duplicó con rosiglitazona en comparación con sulfonilurea más metformina. Estos resultados conducen al concepto de que el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca fue un efecto de clase de TZD.

En términos de insuficiencia cardíaca, los efectos secundarios que podrían explicar son el aumento de peso y la retención de líquidos, ya que no se observó reducción en la fracción de eyección (FE) en los estudios antes mencionados. Se cree que el edema inducido por TZD está

relacionado con una mayor permeabilidad vascular, vasodilatación y retención de líquidos por el riñón (la activación de PPAR en las nefronas del riñón por TZD promueve la expresión de canales de sodio epiteliales en el conducto colector). Mecanismos adicionales podrían contribuir a los efectos adversos de TZD en la estructura y función del VI, como el aumento de la señalización de insulina miocárdica, y la inhibición del portador de piruvato mitocondrial que podría aumentar la falta de coincidencia entre la glucólisis y la oxidación de la glucosa.

En este contexto, las TZD están contraindicadas para el tratamiento de DM2 en pacientes con IC (15,18,24,34,35).

e) Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4)

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 disminuyen la glucosa en la sangre al aumentar la insulina y disminuir la liberación de glucagón sin disminuir el peso corporal en pacientes con DM2.

Estudios recientes que examinan la relación entre los inhibidores de DPP-4 y la insuficiencia cardíaca han tenido resultados mixtos. El estudio SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Thrombolysis in Myocardial Infarction 53) mostró que los pacientes tratados con saxagliptina tenían más probabilidades de ser hospitalizados por insuficiencia cardíaca que los que recibieron placebo (3.5% vs 2.8%, respectivamente). Sin embargo, otros cuatro ensayos de resultados cardiovasculares, EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care), TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin), CARMELINA (Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin) y CAROLINA (Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes), no encontraron un aumento significativo en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca con el uso de inhibidores de DPP-4 (alogliptina, sitagliptina y linagliptina) en comparación con el placebo en pacientes con una larga historia de DM2 y ECV establecida o factores de riesgo de ECV. Es importante destacar que solo una pequeña minoría de pacientes inscritos en SAVOR-TIMI-53, EXAMINE y TECOS tenían IC establecida. Los análisis de subgrupos de SAVOR-TIMI 53 sugirieron que el valor basal alto de NT-proBNP, la IC preexistente o la ERC conferían un mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en sujetos tratados con saxagliptina. En un subanálisis preespecificado de CARMELINA, la linagliptina fue segura para los resultados de IC en pacientes con o sin IC previa, independientemente de la FEVI e insuficiencia renal. En el estudio más pequeño VIVID (Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure), vildagliptina no tuvo un efecto significativo sobre la FEVI, los niveles de péptidos natriuréticos de tipo B o el estado de la

IC en pacientes con IC, sin embargo, dió como resultado un aumento en los volúmenes del VI y más muertes en comparación con el placebo (8,6% frente a 3,2%), aunque sin significación estadística.

El ensayo MEASURE-HF (Mechanistic Evaluation of Glucose-lowering Strategies in Patients With Heart Failure), que evalúa los efectos de saxagliptina, sitagliptina o placebo en pacientes con DM y ICFeR, proporcionará más datos a través de una evaluación detallada del tamaño y función del VI mediante resonancia magnética cardíaca.

Los DPP4 no son los agentes preferidos en pacientes con DM2 con mayor riesgo de IC o IC establecida (15,16,18,24,34,35).

f) Análogos de GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1)

Estos fármacos tienen un mecanismo de acción pleiotrópico, el llamado "efecto incretina" que conduce a cambios en el peristaltismo gástrico, pero principalmente en el nivel plasmático de glucosa a través de la estimulación de la liberación de insulina y la reducción de la producción de glucosa hepática mediada en parte por la supresión de la secreción pancreática de glucagón.

Los agonistas del receptor GLP-1 han demostrado efectos principalmente beneficiosos en resultados cardiovasculares pero ningún efecto sobre la hospitalización por IC.

Los agonistas de GLP-1 de larga duración y estructuralmente relacionados liraglutida y semaglutida redujeron la muerte CV, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal en pacientes con DM2 de alto riesgo o con enfermedad cardiovascular establecida, como lo demuestran los ensayos LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) y SUSTAIN-6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes), respectivamente; no se observó ningún impacto en el riesgo de hospitalización por IC; la prevalencia basal de la IC en estos estudios varió de 14.0% en LEADER a 23.6% en SUSTAIN-6. Albiglutida (fármaco que ya no se comercializa) y dulaglutida, en los estudios Harmony Outcomes y REWIND (Dulaglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes) respectivamente, tuvieron resultados similares.

En contraste, los agonistas de los receptores GLP-1 de acción corta lixisenatida (ELIXA: Evaluation of LIXisenatide in Acute coronary syndrome) y exenatida de acción prolongada (EXSCEL: Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial) tuvieron efectos CV neutros.

En los estudios FIGHT (Functional Impact of GLP-1 for Heart Failure Treatment) y LIVE (Effect of Liraglutide, a Glucagon-Like peptide-1 Analogue, on Left Ventricular Function in Stable

Chronic Heart Failure Patients With and Without Diabetes) en pacientes con ICFeR con o sin DM2, liraglutida en comparación con placebo, no tuvo efecto sobre la estabilidad clínica posterior a la hospitalización y tendió a aumentar el riesgo de reingreso por insuficiencia cardíaca.

Aunque los mecanismos a través de los cuales estos fármacos redujeron los resultados de CV no se han establecido, sus vidas medias largas pueden contribuir a sus beneficios. Además, mejoran varios parámetros CV, como pérdida de peso de 2 a 4 kg y mejora en el perfil lipídico, con disminución de los niveles de triglicéridos y aumento de niveles de lipoproteínas alta densidad, disminución de la presión arterial sistólica de 2 a 3 mmHg, y aumento de la frecuencia cardíaca de 3 a 10 latidos / min, y tienen efectos vasculares y cardíacos directos. La divergencia gradual de las curvas de eventos en los ensayos sugiere que el beneficio CV está mediado por una reducción en los eventos relacionados con la aterosclerosis. En modelos animales, reducen el tamaño del infarto y mejoran la función cardíaca después de la isquemia / reperfusión a través de vías pro supervivencia tales como PI3K, Akt, y ERK1 / 2 y remodelación post-isquémica del VI atenuada mediante la activación de las vías de AMPK / eNOS / GMPc / PKG; además, también mejoró la función del VI en modelos de IC no isquémicos, tales como la cardiotoxicidad inducida por la antraciclina, potencialmente mediante el aumento de la absorción de glucosa miocárdica. Los datos preclínicos y clínicos también sugieren que los agonistas de GLP-1 pueden mejorar la función renal al mejorar la natriuresis y reducir albuminuria y puede disminuir la inflamación sistémica y agregación plaquetaria.

Los efectos secundarios más frecuentes incluyen intolerancia gastrointestinal (transitoria) y una mayor frecuencia de enfermedad de la vesícula biliar. Puede haber un mayor riesgo de pancreatitis aguda, mientras que un mayor riesgo de hiperplasia de células C / carcinoma medular de tiroides no se ha confirmado en estudios en humanos.

Según la guía de la ADA, como una recomendación grado A, en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o múltiples factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, se recomienda un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón con beneficio cardiovascular demostrado para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores.

Los agonistas del receptor de GLP-1 son fármacos seguros, pero no beneficiosos para prevenir la insuficiencia cardíaca en pacientes en riesgo de insuficiencia cardíaca. En pacientes con ICFeR establecida y descompensación reciente, deben ser usados con precaución, sin evidencia de beneficio y una tendencia hacia peores resultados. No hay datos para guiar su uso en ICFeP (6,15,16,18,24,34,35).

g) Inhibidores de SGLT2 (iSGLT2)

Los iSGLT2 funcionan al bloquear la reabsorción de glucosa de los riñones, lo que resulta en la excreción de glucosa en la orina y, por lo tanto, controla los niveles de glucemia en la DM2, independientemente de la función de las células β y la vía de la insulina.

Los inhibidores de SGLT-2 son la primera clase de medicamentos para reducir la glucosa que han demostrado un efecto positivo en la reducción del riesgo de hospitalización por IC.

En el estudio EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients), la adición de empagliflozina al tratamiento estándar condujo a una reducción significativa del 35% en la hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo. Aunque la mayoría de los pacientes en el estudio no tenían insuficiencia cardíaca al inicio del estudio, este beneficio fue consistente en pacientes con y sin antecedentes de insuficiencia cardíaca. De manera similar, en CANVAS (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study) y DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events), hubo reducciones de 33% y 27% en la hospitalización por insuficiencia cardíaca, respectivamente, con el uso de inhibidores de canagliflozina y dapagliflozina versus placebo; canagliflozina redujo el riesgo de todos los eventos de IC, sin una diferencia clara en los efectos sobre los eventos de ICFer frente a ICFEp. El ensayo DECLARE-TIMI 58 evaluó los efectos de dapagliflozina predominantemente (59%) de pacientes con DM2 en prevención primaria; la mayor reducción de riesgo en la hospitalización por IC se observó en pacientes con ICFer. En el estudio CREDENCE (Evaluation of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants With Diabetic Nephropathy) con canagliflozina mostraron una reducción del 39% en la hospitalización por insuficiencia cardíaca, y una reducción del 31% en el compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca, en una población de enfermedad renal diabética con albuminuria (UACR > 300 a 5,000 mg / g, TFG 90 - 30 ml/min), ya en dosis óptimas de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores del receptor de angiotensina. Ertugliflozina se está evaluando en el ensayo VERTIS (Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease).

Debido al beneficio de los inhibidores de SGLT2 en la IC, se diseñaron ensayos exclusivamente dedicados a la IC en pacientes con y sin DM2: EMPEROR-Reduced (Empagliflozina en ICFer), EMPEROR-Preserved (Empagliflozin en ICFEp), CHIEF-HF (Canagliflozina en ICFer e ICFEp), DAPA-HF (Dapagliflozina en ICFer), DELIVER (Dapagliflozina en ICFEp), SOLOIST-WHF (Sotagliflozina, inhibidor SGLT tipo 1 y 2 en ICFer). El primero publicado es DAPA-HF, estudio que comparó dapagliflozina vs placebo en ICFer; se observó un predominio

(58%) de pacientes no diabéticos, la clase funcional NYHA II fue del 68% y III del 32%, FEVI media 31%, etiología isquémica 56%, historia de hospitalización por IC 47%; después de un seguimiento medio de 18,2 meses, dapaglifozina demostró una disminución del 26% de mortalidad CV y empeoramiento de la IC (definido como hospitalización por IC o visita urgente de IC que requiere terapia EV).

Los efectos sobre los resultados de la IC pueden considerarse un efecto de clase. Estos agentes no parecen actuar específicamente en la fisiopatología de la aterosclerosis ya que no hubo reducción ni en el infarto de miocardio (IM) ni en el accidente cerebrovascular isquémico. Los beneficios CV de los inhibidores de SGLT2 no están relacionados en gran medida con el grado de reducción de glucosa y ocurren demasiado pronto para ser el resultado de la reducción de peso. Se han propuesto varios mecanismos hemodinámicos y metabólicos para explicar sus efectos CV.

Efectos hemodinámicos: En el riñón, la empaglifozina disminuye la presión intraglomerular a través del mecanismo de 'retroalimentación tubulo-glomerular'; el efecto diurético disminuye la presión arterial y el producto de presión de la velocidad de la sangre del corazón; reduce el volumen intersticial con una reducción mínima del volumen intravascular; mejora la rigidez arterial, disminuye el índice de aumento aórtico y carotídeo, así como la masa del VI; limita la activación aberrante del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA); además, propiedades antiinflamatorias y antioxidantes.

Efectos metabólicos: Disminución de ácido úrico; disminución de la glucosa y aumento de los cuerpos cetónicos como sustrato metabólico más eficiente que los lípidos ya que liberan más energía por unidad de carbono; reducción de $[Na^+]$ i en los miocitos cardíacos, presumiblemente al inhibir el intercambiador de Na^+ / H^+ (NHE), lo cual puede aumentar el calcio mitocondrial para igualar el suministro de ATP a la demanda y regenerar la capacidad antioxidante a través de la activación del ciclo de Krebs).

Los beneficios cardiovasculares de los inhibidores de SGLT-2 deben ser equilibrados con sus riesgos potenciales, incluida la candidiasis genital y otras complicaciones potenciales poco frecuentes, como la cetoacidosis diabética euglucémica, la amputación de miembros inferiores, y fracturas (las últimas dos complicaciones solo se observaron con canagliflozina hasta la fecha).

Este grupo farmacológico tiene una clara indicación en el tratamiento de la DM en IC, tanto en la prevención de IC como en pacientes sintomáticos (Estadios A-C). Adicionalmente, es el único que tiene un claro efecto de nefro protección y enlentecimiento en el deterioro de la función renal.

Además, puede indicarse como segunda línea en pacientes con ICFe sin DM2 (además de IECA/BRA / ARNI, betabloqueadores y MRA).

La guía de la ADA, como recomendación grado A, en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o enfermedad renal diabética, se recomienda un inhibidor de SGLT2 con beneficio cardiovascular demostrado para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores y hospitalización por insuficiencia cardíaca (6,15,16,18,24,34,35).

2.4.5.2. Manejo de la Insuficiencia Cardíaca en la Diabetes Mellitus tipo 2

Las guías basadas en terapias médicas y de dispositivos son igualmente efectivos en pacientes con y sin DM, con la excepción de aliskiren, que no se recomienda en pacientes con DM debido al riesgo de eventos adversos graves; además, dado que la disfunción renal y la hiperkalemia son más frecuentes en pacientes con DM, se recomiendan ajustes de dosis de algunos medicamentos.

- Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección reducida

En líneas generales, las recomendaciones no difieren de los pacientes no diabéticos. El triple bloqueo neuro humoral es la piedra angular del tratamiento. Las Guías de práctica clínica recomiendan fuertemente un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o antagonista del receptor de la angiotensina (ARAI) en caso de intolerancia a los primeros, asociados a beta bloqueadores como primera línea, a ellos debería sumarse en caso de persistir sintomáticos un antagonista del receptor mineralocorticoide (MRA) y sacubitril/valsartán en reemplazo del IECA/ARAI.

- Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección preservada

No existe a la fecha tratamiento específico para esta condición que disminuya la morbilidad y mortalidad. El tratamiento que se brinda está dirigido a aliviar la congestión con diuréticos y tratar las comorbilidades. Quizá los ARAII, como candesartan, podría tener un efecto diferencial en disminuir las hospitalizaciones, como lo demostró el estudio CHARM. Sacubitril/valsartan en el estudio PARAGON-HF no demostró mayor beneficio en la población global, ni en el subgrupo de pacientes diabéticos (11,18).

a) Inhibidores del RRAS (sistema renina angiotensina aldosterona) y del receptor de angiotensina neprilisina (ARNIs)

Los inhibidores RRAS previenen la aparición de insuficiencia cardíaca y la progresión de la nefropatía en pacientes con diabetes, y reducen el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización en aquellos con insuficiencia cardíaca establecida. Los inhibidores de la ECA y los BRA, como enalapril y candesartan, pueden reducir el riesgo de DM de nueva aparición en pacientes con ICFEr. Los bloqueadores RAAS deben iniciarse con una dosis baja y ajustarse a la dosis máxima tolerada. A medida que los bloqueadores de RAAS aumentan el riesgo de empeoramiento de la función renal y la hiperpotasemia en pacientes con DM, se recomienda la vigilancia de rutina de los niveles de creatinina y potasio en suero.

El inhibidor de neprilisina, sacubitril / valsartán, ha demostrado una eficacia superior al enalapril en la reducción de la muerte CV y la hospitalización por IC en pacientes con ICFEr, sin embargo, el efecto del tratamiento fue menos pronunciado en pacientes con DM; también ha resultado en una mayor reducción en los niveles de HbA1c y una menor tasa de iniciación de insulina durante un seguimiento de 3 años en comparación con enalapril en pacientes con DM. Cabe destacar que tanto la aldosterona como la neprilisina se han implicado en la resistencia a la insulina y en las complicaciones microvasculares de la diabetes; también se sabe que la neprilisina estimula la lipólisis, aumenta la oxidación de los lípidos y mejora la capacidad oxidativa muscular; además, como GLP-1 es degradado no solo por DPP-4 sino también por neprilisina, la potenciación de la señalización del receptor GLP-1 podría contribuir a sus acciones reductoras de la glucemia.

Los MRAs (antagonistas de mineralocorticoides) reducen la muerte y la hospitalización por insuficiencia cardíaca en ICFEr. Se ha demostrado que la espironolactona tiene un impacto negativo en la HbA1c cuando se usa en pacientes sin insuficiencia cardíaca, pero no en aquellos tratados con eplerenona.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, espironolactona / eplerenona y sacubitrilo / valsartán reducen la mortalidad en un 20-30% adicional cuando se prescribe con un inhibidor del sistema renina-angiotensina. ARNI (Sacubitril / Valsartán) puede considerarse como tratamiento de primera línea en lugar de IECA/BRA en hospitalizados con insuficiencia cardíaca de nueva aparición o insuficiencia cardíaca crónica descompensada; y como tratamiento ambulatorio (después de 4 semanas de terapia triple optimizada) de segunda línea indicado en reemplazo de IECA/BRA en ICFEr (18,19,23).

b) Betabloqueadores

Los medicamentos más efectivos para la insuficiencia cardíaca son los bloqueadores β -adrenérgicos. Se ha demostrado que tres betabloqueantes reducen la morbilidad y la mortalidad

en personas con insuficiencia cardíaca con FE reducida y diabetes: carvedilol, bisoprolol y metoprolol. En el pasado, esta clase de medicamentos se evitaba en pacientes con diabetes debido a la preocupación de que aumentan el riesgo y enmascaran los síntomas de hipoglucemia. Con la aparición de los nuevos medicamentos antidiabéticos, el riesgo de hipoglucemia ha disminuido.

En pacientes con DM e hipertensión, pero no con IC, el carvedilol se asoció con una mejor sensibilidad a la insulina, disminución de los niveles de insulina en ayunas, reduce HbA1c y la incidencia de DM que el metoprolol. Los datos en pacientes con y sin IC sugieren que los bloqueadores β con propiedades de bloqueo α podrían tener más efectos favorables sobre el metabolismo de la glucosa que aquellos sin IC (18,19,23).

c) Ivabradina

La ivabradina mejora el tratamiento de ICFer en ritmo sinusal, particularmente en lo que respecta a la reducción de la hospitalización por IC y la mejora de la función del VI en pacientes con y sin DM. No hay datos sobre el impacto de ivabradina en el control glucémico en pacientes con insuficiencia cardíaca.

d) Digoxina La digoxina puede reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en ICFer tratados con IECA.

e) Diuréticos. A pesar de la falta de evidencia sobre la eficacia de los diuréticos tiazídicos o de asa en la reducción de los resultados CV en pacientes con insuficiencia cardíaca, los diuréticos previenen y tratan los síntomas y signos de congestión de líquidos en pacientes con insuficiencia cardíaca.

f) Dispositivo de terapia y cirugía: Las terapias con dispositivos [desfibrilador cardioversor implantable (DAI), terapia de resincronización cardíaca (TRC) y TRC con desfibrilador implantable (TRC-D)] tienen una eficacia y riesgos similares en pacientes con y sin DM. El trasplante de corazón podría considerarse en la IC en etapa terminal, pero un estudio prospectivo amplio en pacientes trasplantados indicó una disminución de la probabilidad de supervivencia a 10 años de los pacientes con DM. Pacientes con DM y HbA1c $<7.0\%$ tienen mejores resultados después de la TRC que aquellos con control glucémico subóptimo. El trasplante cardíaco es un tratamiento aceptado para la IC en fase terminal. Aunque nunca se han realizado estudios aleatorizados, hay consenso en que el trasplante, siempre que se apliquen criterios de selección adecuados, mejora significativamente la supervivencia, la capacidad de ejercicio, la calidad de vida y la reincorporación laboral, comparado con el tratamiento convencional (18).

g) Otras nuevas estrategias terapéuticas para reducir el riesgo residual en pacientes diabéticos independientemente de metabolismo de la glucosa

☐ Inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9 (PCSK9)

PCSK9 desempeña un importante papel regulador en la homeostasis del colesterol, principalmente al reducir los niveles de receptores de LDL (LDL-R) en la membrana plasmática. En los ensayos FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) y ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) en los que se aleatorizó el uso de estatinas y evolocumab y alirocumab versus placebo, respectivamente, como prevención secundaria, se encontró mayor beneficio en la disminución de muerte CV, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hospitalización por angina inestable y revascularización coronaria en pacientes con DM en comparación con no diabéticos. En cuanto a seguridad, no hubo aumento en la diabetes de nueva aparición en la población sin diabetes al inicio del estudio, y los parámetros glucémicos se mantuvieron similares durante el seguimiento en ambos grupos.

Por ello, se recomiendan en pacientes DM2 con alto riesgo CV con LDL-C residual ≥ 70 mg / dL (con un beneficio adicional para aquellos con LDL-C residual ≥ 100 mg / dl) a pesar de la dosis máxima tolerada de estatina y ezetimiba, pacientes con reciente SCA (síndrome coronario agudo), y pacientes con eventos isquémicos recurrentes bajo terapia médica óptima, enfermedad coronaria aterosclerótica multivaso y / o EAP (enfermedad arterial periférica), especialmente pacientes con EAP sintomática.

☐ Icosapent etil

Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de origen marino, incluido el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), han demostrado reducir la producción hepática y la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y aumentar la eliminación de triglicéridos (TG), con un buen perfil de seguridad. Los resultados de REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl - Intervention Trial) indican que el uso de una forma patentada altamente purificada de EPA a 4 g diarios vs placebo proporciona una reducción en MACE y muerte CV, a pesar del uso de estatinas, entre pacientes con DM2 con TG elevados en prevención secundaria o en pacientes de alto riesgo en prevención primaria.

Según las pautas de la NLA (National Lipid Association), representa una recomendación de Clase I en pacientes: ≥ 45 años con ECA o ≥ 50 años con DM2 que requieren medicación y ≥ 1 factor de

riesgo adicional; que ya están en tratamiento con estatinas de alta intensidad o a dosis máximas toleradas; con TGs en ayunas 135-499 mg / dL; y con o sin ezetimiba.

h) Otras nuevas estrategias terapéuticas que pueden mejorar el manejo de la IC

Vericiguat aumenta la cGMP con un mecanismo doble, estimula directamente la guanilato ciclase soluble (sGC) a través de un sitio de unión independiente del óxido nítrico (NO) y sensibiliza la sGC al NO endógeno estabilizando el sitio de unión de NO-sGC por lo que tiene un efecto positivo tanto en el corazón y vasos sanguíneos. Vericiguat redujo significativamente la mortalidad CV y primera hospitalización por IC. La relación riesgo / beneficio de Vericiguat puede justificar su uso en un grupo de pacientes con ICFe. Vericiguat puede considerarse como terapia de tercera línea (después de la optimización de ARNI, betabloqueante, MRA, SGLT2i), además, debe evaluarse conjuntamente con la implantación de dispositivos (ICD / CRT).

i) Agentes hipolipemiantes

La dislipidemia es un factor de riesgo importante para la ECV en la DM2. Las características de la dislipidemia diabética incluyen TG y LDL altos, y HDL bajo. El uso de estatinas reduce la mortalidad cardiovascular y los eventos en pacientes con diabetes y factores de riesgo cardiovascular en múltiples ensayos clínicos, y es beneficioso incluso para la prevención primaria en pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida. La capacidad de remodelación vascular de las estatinas se conoce como el efecto pleiotrópico. La atorvastatina reduce la fibrosis miocárdica, la inflamación intramiocárdica y mejora la función del VI en modelos de ratas con CMD experimental, independientemente de su capacidad reductora de LDL-C.

Si bien se usan varias clases de agentes farmacológicos para tratar la dislipidemia, el estudio CORONA (Controlled ROsuvastatin multiNAtional) sugirió una reducción del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en un 15% a 20% en pacientes con rosuvastatina, lo cual podría representar reducción de eventos isquémicos o efectos directos de la estatina sobre la función endotelial o microvascular. La terapia con fibrato redujo los factores de riesgo de ECV y se ha demostrado que reduce los eventos coronarios en una población diabética (6).

2.4.5.3. Tratamiento en la Insuficiencia Cardíaca Aguda

La ICA es una enfermedad potencialmente mortal, por lo que se debe trasladar al paciente rápidamente a un hospital, preferiblemente a un centro con servicio de cardiología o UCC (Unidad de Cuidados Coronarios) /UCI (Unidad de Cuidados Intensivos).

El diagnóstico precoz es importante en la ICA, por ello, el diagnóstico y el tratamiento farmacológico y no farmacológico se iniciarán lo antes posible.

Se debe realizar la monitorización no invasiva continua de las funciones vitales cardiorrespiratorias y la diuresis.

a) Identificación de factores/causas desencadenantes que llevan a la descompensación

y requieren tratamiento urgente: Síndrome coronario agudo. Emergencia hipertensiva. Arritmias rápidas o bradicardia/alteraciones de la conducción graves. Causa mecánica aguda subyacente a la ICA. Embolia pulmonar aguda.

b) Criterios para la hospitalización en planta o en la UCC/UCI

- ☐ Necesidad de intubación (o paciente intubado).
- ☐ Signos/síntomas de hipoperfusión.
- ☐ Saturación de oxígeno (SatO₂) < 90% (a pesar de suplemento de oxígeno).
- ☐ Uso de los músculos accesorios de la respiración, frecuencia respiratoria > 25 rpm.
- ☐ Frecuencia cardíaca < 40 o > 130 lpm (latidos por minuto), PAS (presión arterial sistólica) < 90 mmHg.

c) Tratamiento en la fase inicial

☐ **Tratamiento con oxígeno y apoyo ventilatorio**

☐ **Tratamiento farmacológico**

Diuréticos: Los diuréticos son la piedra angular del tratamiento de los pacientes con ICA y signos de sobrecarga de fluidos y congestión. Los diuréticos aumentan la secreción renal de agua y sal y además tienen cierto efecto vasodilatador. En pacientes con ICA y signos de hipoperfusión, se debe evitar la administración de diuréticos hasta que se logre una perfusión adecuada. Para aumentar la diuresis o superar la resistencia diurética, las opciones incluyen el bloqueo doble de la nefrona mediante diuréticos del asa (furosemida o torasemida) y tiazidas o dosis natriuréticas de MRA. Esta combinación requiere una monitorización minuciosa para evitar la hipokalemia, la disfunción renal y la hipovolemia. En la ICA, la furosemida intravenosa es el diurético de primera línea más empleado.

Vasodilatadores: Los vasodilatadores intravenosos son los segundos fármacos más utilizados en la ICA para el alivio de los síntomas; sin embargo, no existen pruebas definitivas que confirmen su efecto beneficioso. Ejercen un efecto beneficioso doble al disminuir el tono venoso (que optimiza la precarga) y el tono arterial (que disminuye la poscarga), por lo que también pueden aumentar el volumen latido. Los vasodilatadores son especialmente útiles para los pacientes con ICA hipertensiva, mientras que los pacientes con PAS < 90 mmHg (o con hipotensión sintomática) deben evitarlos. Los

vasodilatadores se emplearán con precaución en pacientes con estenosis mitral o aórtica significativa.

El uso de un inotrópico debería estar reservado a los pacientes con gasto cardiaco muy reducido, previa corrección de hipovolemia. El levosimendán es preferible a la dobutamina para revertir el efecto de los bloqueadores beta si se cree que estos contribuyen a la hipoperfusión. Sin embargo, el levosimendán es un vasodilatador, por lo que no es adecuado para el tratamiento de pacientes con hipotensión ($PAS < 85$ mmHg) o shock cardiogénico, excepto si se combina con otro inotrópico o vasopresor. Los inotrópicos, especialmente los que tienen mecanismos adrenérgicos, pueden causar taquicardia sinusal e inducir isquemia miocárdica y arritmias, por lo que es precisa la monitorización electrocardiográfica.

Vasopresores: Los pacientes con hipotensión significativa son tratados con fármacos con potente acción vasoconstrictora arterial periférica, como la noradrenalina y la dopamina a dosis altas (> 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). La epinefrina (adrenalina) se debe reservar para pacientes con hipotensión persistente a pesar de presiones de llenado adecuadas y uso de otros fármacos vasoactivos, y también para protocolos de resucitación.

Profilaxis de las tromboembolias: Está recomendada la profilaxis de las tromboembolias con heparina u otro anticoagulante, salvo que esté contraindicado o sea innecesario (por estar ya en curso un tratamiento con anticoagulantes orales).

Digoxina: La digoxina está indicada fundamentalmente para pacientes con FA y frecuencia ventricular rápida (> 110 lpm) y se administra en bolos intravenosos de 0,25-0,5 mg si no se administró previamente (0,0625-0,125 mg puede ser una dosis adecuada para pacientes con disfunción renal moderada o grave).

Antagonistas de la vasopresina: Los antagonistas de la vasopresina, como el tolvaptán, bloquean la acción de la arginina-vasopresina (AVP) en el receptor V2 en los túbulos renales y promueven la acuarexis. El tolvaptán se puede emplear para el tratamiento de pacientes con sobrecarga de volumen e hiponatremia refractaria (la sed y la deshidratación son efectos adversos reconocidos).

Opiáceos: Los opiáceos alivian la disnea y la ansiedad. En la ICA, no se recomienda el uso sistemático de opiáceos y deben utilizarse con precaución solo en pacientes con disnea grave, fundamentalmente con edema pulmonar.

Ansiolíticos y sedantes: El tratamiento con ansiolíticos o sedantes puede ser necesario para pacientes que sufren agitación o delirio.

Terapia de reemplazo renal: Los siguientes criterios pueden indicar la necesidad de terapia de reemplazo renal para pacientes con sobrecarga refractaria de volumen: oliguria que no responde a medidas de control de fluidos, hiperpotasemia grave ($K > 6,5$ mmol/l),

acidemia grave ($\text{pH} < 7,2$), urea sérica > 25 mmol/ (150 mg/dl) y creatinina sérica $> 3,4$ mg/dl.

☐ **Dispositivos de asistencia mecánica**

Balón de contrapulsación intraaórtico: Las indicaciones convencionales son el apoyo circulatorio antes de la corrección quirúrgica de problemas mecánicos agudos, durante miocarditis aguda grave y en pacientes seleccionados con isquemia o infarto agudo de miocardio, durante y después de la revascularización percutánea o quirúrgica.

Dispositivos de asistencia ventricular izquierda (DAVI): Puede emplearse como «tratamiento puente a la decisión» o a los pacientes con IC crónica refractaria a pesar del tratamiento farmacológico

A los pacientes en shock cardiogénico agudo, se los trata inicialmente y a corto plazo con un dispositivo de asistencia extracorpórea no permanente mientras se planifica una terapia más definitiva.

d) Tratamiento de pacientes en shock cardiogénico

El shock cardiogénico se define como hipotensión ($\text{PAS} < 90$ mmHg) a pesar de un estado de llenado adecuado y signos de hipoperfusión.

Para pacientes con SCA complicado por shock cardiogénico, se recomienda realizar inmediatamente una coronariografía (durante las primeras 2 h tras el ingreso) con intención de revascularizar al paciente. También se considerará la monitorización invasiva con catéter arterial.

El objetivo del tratamiento farmacológico es mejorar la perfusión orgánica mediante el aumento del gasto cardíaco y la PA. Tras realizar una carga de fluidos, el tratamiento farmacológico consiste en la administración de un inotrópico y un vasopresor, según se requiera. La noradrenalina, como agente vasopresor, está recomendada cuando la PA media requiere apoyo farmacológico. La dobutamina es el inotrópico adrenérgico más utilizado. El levosimendán también se puede emplear combinado con un vasopresor. En pacientes en shock cardiogénico tras el IAM, la infusión de levosimendán añadido a dobutamina y noradrenalina mejoró el estado hemodinámico sin producir hipotensión. Los inhibidores de la PDE3 (fosfodiesterasa 3) también pueden ser una opción, especialmente para pacientes no isquémicos.

Sin embargo, cuando la respuesta no es adecuada, se debe considerar la terapia con dispositivos en vez de emplear una combinación de inotrópicos.

e) Tratamientos orales basados en la evidencia

El tratamiento oral modificador de la enfermedad para la IC se debe mantener tras el ingreso por ICA, excepto en presencia de inestabilidad hemodinámica (hipotensión sintomática, hipoperfusión, bradicardia), hiperkalemia o función renal muy deteriorada. En estos casos, la dosis diaria del tratamiento oral se puede reducir o interrumpir hasta que el paciente esté estabilizado. El tratamiento con bloqueadores beta se puede mantener de manera segura durante la presentación de ICA, excepto en los casos de shock cardiogénico (5).



3. Análisis de antecedentes investigativos

a) A nivel local

No existen estudios similares a nivel local.

b) A nivel nacional

Título: *“Perfil clínico - epidemiológico de la insuficiencia cardiaca descompensada en pacientes diabéticos” (Trujillo, 2014)*

Autor: Samuel Israel Idrogo Alfaro

Resumen: El objetivo fue describir el perfil clínico – epidemiológico de los pacientes diabéticos tipo 2 con insuficiencia cardiaca descompensada en Trujillo-Perú. Estudio descriptivo, transversal, desarrollado entre los años 2009 al 2012. Se estudiaron 65 pacientes cuya edad media fue de 70 años. El 55% fue de género femenino. El 46.2% había desarrollado un episodio de descompensación intercurrente intercurrente, y el 53.8% se presentaba en una forma aguda como primer debut clínico. Las comorbilidades más prevalentes fueron hipertensión arterial y dislipidemia, con el 92.3% y el 83.1% respectivamente. En cuanto a su clasificación ecocardiográfica se identificó insuficiencia cardiaca con fracción de eyección disminuida y conservada, con el 34% y el 66% respectivamente. El tiempo de enfermedad promedio de la Diabetes Mellitus fue de 16 años, y la forma de tratamiento fue irregular en un 23% de los casos. El valor de la HBA1C media fue de 8.9% (36).

c) A nivel internacional

Título: *“Impacto pronóstico de la diabetes mellitus en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada aguda”.*

Autores: Burger A, Tsao L, Aronson D.

Resumen: El objetivo fue determinar si la DM en la IC descompensada aguda afecta la sobrevivencia a largo plazo. El grupo de estudio se derivó del ensayo Vasodilation in the Management of Acute Congestive HF (VMAC), estudio prospectivo, multicéntrico, ensayo controlado con placebo en pacientes hospitalizados con IC aguda descompensada en Estados Unidos (1999-2000), los cuales fueron randomizados a terapia vasoactiva. De los 498 pacientes, 236 (47,4%) tenían un diagnóstico previo de DM. Los pacientes con DM en relación a los no diabéticos, tenían mayor edad y peso, menor incidencia de enfermedad coronaria como causa de IC, y mayor FE. Después de 6 meses, 113 pacientes (22,7%) habían muerto. Un modelo de riesgos proporcionales de Cox mostró una asociación significativa entre DM y peor supervivencia después del alta hospitalaria (OR 1.78, IC 95%: 1.19-2.65, p 0.005) (37).

Título: *“Influencia de la diabetes en las características y resultados en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca: un informe del programa organizado para iniciar un tratamiento que salva vidas en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca (OPTIMIZE-HF)”.*

Autores: Greenberg BH, Abraham WT, Albert NM, et al.

Resumen: El objetivo del estudio fue determinar si la diabetes mellitus influye en las características y los resultados en pacientes hospitalizados con IC. El Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) fue un registro de pacientes y un programa de mejora del rendimiento para pacientes hospitalizados con IC que incluyó un subgrupo preespecificado del 10% con datos de seguimiento de 60 a 90 días. Los datos se analizaron como DM en comparación con no DM. Entre 48,612 pacientes de 259 hospitales de los Estados Unidos (2003- 2004), 42% tenían DM. Los pacientes con insuficiencia cardíaca con DM tendían a ser más jóvenes, con mayor probabilidad de etiología isquémica y mayores niveles de creatinina sérica. No se observaron diferencias en la mortalidad

hospitalaria, pero los pacientes con insuficiencia cardíaca con DM experimentaron una estadía más larga (5,9 frente a 5,5 días para los pacientes no diabéticos; $p < 0,0001$), y la re-hospitalización por todas las causas fue mayor (31.5% vs 28.2% para pacientes no diabéticos; $p = .006$). El análisis multivariable mostró que la DM no era un predictor independiente de la hospitalización (OR 1.00; IC 95%, 0.88-1.14; p 0.48) (38).

Título: *“Insuficiencia cardíaca aguda en pacientes con diabetes mellitus: características clínicas y predictores de mortalidad hospitalaria”.*

Autores: Parissis JT, Rafouli P, Mebazaa A, et al.

Resumen: ALARM-HF fue un estudio retrospectivo observacional de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda (ICA) que incluyó a 4953 pacientes de seis países europeos, México y Australia (2006-2007). Este estudio fue un análisis secundario de la encuesta ALARM-HF, que evaluaba las diferencias en el fenotipo clínico, los regímenes de tratamiento y los resultados hospitalarios en pacientes con ICA con diabetes mellitus (DM) en comparación con los no diabéticos. Los pacientes diabéticos ($n = 2229$, 45%) presentaron más frecuentemente edema agudo de pulmón ($p < 0.001$), síndrome coronario agudo ($p < 0.001$) como factor precipitante de ICA, y múltiples comorbilidades como insuficiencia renal ($p < 0.001$), hipertensión arterial ($p < 0.001$), anemia ($p < 0.001$), y enfermedad arterial periférica ($p < 0.001$). La mortalidad por todas las causas fue mayor en diabéticos que en no diabéticos (11.7% vs 9.8%, $p=0.01$). El análisis multivariado reveló que la edad avanzada (p 0.032), la presión arterial sistólica < 100 mmHg ($p < 0.001$), la creatinina sérica > 1.5 mg/dl ($p=0.029$), síndrome coronario agudo y el no cumplimiento de la medicación para IC como factores precipitantes ($p < 0.005$), historia de HTA, FEVI $< 50\%$, ausencia de terapias que salven vidas a la admisión como IECA/ARA2 ($p < 0.001$), y beta bloqueadores ($p = 0.014$), así como ausencia de tratamiento con PCI (intervencionismo coronario percutáneo) ($p < 0.001$), estuvieron independientemente asociados con resultados intrahospitalarios adversos (39).

Título: *“La diabetes tipo 2 aumenta el riesgo de ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca y reduce el riesgo de mortalidad hospitalaria “.*

Autores: Muñoz-Rivas N, Jimenez-Garcia R., Mendez-Bailon M, et al.

Resumen: El objetivo del estudio fue comparar las tendencias en la incidencia, las características clínicas y los resultados de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (IC) entre pacientes con o sin diabetes tipo 2 (DM2) en España (2001-2015). Se utilizaron los datos de alta hospitalaria nacional para seleccionar los ingresos hospitalarios por IC como diagnóstico primario. Se identificaron un total de 1,501,811 ingresos por insuficiencia cardíaca (36.87% con DM2). La incidencia fue mayor entre aquellos con DM2 que en aquellos sin diabetes. La incidencia de insuficiencia cardíaca entre los pacientes con DM2 fue 4,93 mayor que en los sujetos no diabéticos (RR 4,93; IC del 95%: 4,91 a 4,95). El análisis conjunto mostró que los ingresos ajustados por edad y sexo en pacientes con DM2 con insuficiencia cardíaca aumentaron un 7,12% por año entre 2001 y 2007 y se estabilizaron después. Los pacientes con DM2 eran significativamente más jóvenes que los pacientes sin diabetes (77,22 frente a 79,36 años) y tenían más condiciones médicas coexistentes de acuerdo con el índice de comorbilidad de Charlson (ICC promedio $1,99 \pm 0,88$ frente a $1,90 \pm 0,86$). Para el período de tiempo total, la mortalidad intrahospitalaria fue menor para los pacientes con DM2 que para las personas no diabéticas (8.35% vs, 10.57%; $p < 0.05$) y la asociación se mantuvo significativa después del ajuste multivariable (OR, 0.84; IC 95% 0.83– 0,86). El sexo femenino, la edad avanzada y las comorbilidades múltiples fueron factores de riesgo significativos para mortalidad intrahospitalaria (40).

Título: *“Pronóstico de pacientes diabéticos hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda”.*

Autores: Kawase Y, Tada T, Kadota K.

Resumen: Se revisaron retrospectivamente los datos de 911 pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda entre febrero de 2015 y enero de 2017, en población japonesa, de los cuales 318 eran diabéticos y 593 no diabéticos. Se comparó la mortalidad por todas las causas a 180 días de toda la cohorte y también las de variables como sexo, edad, etiología, índice de masa corporal, fracción de eyección del ventrículo izquierdo y tasa de filtración glomerular estimada entre diabéticos y no diabéticos. No existió ninguna diferencia significativa en toda la cohorte

(log-rank $P = 0.94$), mientras que la diabetes mellitus fue un predictor independiente de muerte por todas las causas para pacientes con un índice de masa corporal inferior a $22 \text{ kg} / \text{m}^2$ (41).

Título: “Epidemiología de insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes mellitus sin enfermedad coronaria”.

Autores: Khan H, Anker S, Januzi J, et al.

Resumen: Se evaluó la incidencia de IC y los resultados en 2896 participantes del Health ABC Study (Pittsburgh, PA, Memphis, TN - Estados Unidos; edad 74.0 ± 3.0 años, 48.4% hombres, 41.1% negros, 34.6% con DM) en relación con el estado de DM previa y enfermedad coronaria. Durante una mediana de seguimiento de 11,4 años, 484 participantes (16,7%) desarrollaron insuficiencia cardíaca; 214 (44.2%) tenían DM de los cuales 71 (33.1%) no tenían enfermedad coronaria previa. La tasa de incidencia de insuficiencia cardíaca fue de 2.5% en aquellos con y 1.5% por 100 personas-año sin DM (OR 1.66, IC 95% 1.39–1.99). En aquellos con DM, la tasa de insuficiencia cardíaca fue de 4.6% en aquellos con y 1.3% en aquellos sin enfermedad coronaria (OR 3.75, IC 95% 2.81–4.99). Durante una mediana de seguimiento de 2.1 años después del inicio de la insuficiencia cardíaca, 329 (68.0%) de los participantes murieron. Entre aquellos con DM, la mortalidad anual fue de 22.6% en aquellos con versus 25.9% sin enfermedad coronaria (OR 0.86, IC 95% 0.61–1.22). Las hospitalizaciones por todas las causas después de la insuficiencia cardíaca en pacientes con DM fueron de 55.0 en aquellos con y 33.3 por 100 personas años en aquellos sin enfermedad coronaria (RR 1.64, IC 95% 1.24–2.16); Las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca fueron 42.7 y 30.7 por cada 100 personas años (RR 1.39, IC 95% 1.03–1.86) en aquellos con y sin enfermedad coronaria. Se observó una fracción de eyección reducida en el 49.6% de los pacientes con insuficiencia cardíaca con DM y enfermedad coronaria y en el 34.7% de aquellos sin enfermedad coronaria ($p = 0,08$); el riesgo de mortalidad, pero no de hospitalización tendió a ser menor en aquellos con fracción de eyección reducida en comparación con los de fracción de eyección preservada, independientemente del estado de la enfermedad coronaria (42).

Título: *“Un modelo de predicción de riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes tipo 2”.*

Autores: Williams B, Gandhi P.

Resumen: Este estudio tuvo como objetivo desarrollar y validar un modelo de predicción de riesgo para hospitalización por insuficiencia cardíaca entre pacientes con DM2. Es un estudio de cohorte retrospectivo basado en registros médicos electrónicos que incluyó pacientes con diagnósticos nuevos o preexistentes de DM2 que recibieron servicios de atención médica longitudinalmente a través del Sistema de Salud Geisinger. A los pacientes del estudio se les asignó una fecha índice en una visita al consultorio al menos dos años después de su primer encuentro documentado entre el 2003 y el 2015. Entre 77.385 pacientes con DM2 que cumplían los criterios del estudio, la edad media de los pacientes en la fecha índice era de 62 años y el 49% eran hombres. Durante un seguimiento medio de 5.8 años, se produjeron 2903 (3.8%) hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, y las tasas de incidencia estimadas a 1, 3 y 5 años después de la fecha índice fueron 0.5%, 1.8% y 3.0%. Los cinco predictores más fuertes fueron la edad, antecedentes de insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, nitrógeno ureico en sangre y HbA1c. Los pacientes con un 10% de riesgo más alto basado en el modelo tuvieron $\geq 2.0\%$ de riesgo anual de hospitalización por insuficiencia cardíaca (43).

Título: *“Asociación entre la diabetes mellitus y los resultados posteriores al alta en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca: hallazgos del ensayo EVEREST”*

Autores: Sarma S, Mentz RJ, Kwasny MJ, Fought AJ, Huffman M, et al

Resumen: El objetivo fue evaluar el impacto de la diabetes mellitus y la terapia diabética en los resultados en pacientes con fracción de eyección (FE) reducida después de la hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC). El análisis post-hoc se realizó del estudio EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan), un ensayo aleatorizado de pacientes con ICFe hospitalizados por exacerbación de IC de centros de 20 países (n = 4133), con una mediana de seguimiento de 9,9 meses. La DM estuvo presente en el 40% de los participantes. Los pacientes con DM tenían más probabilidades de tener hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias y enfermedad renal crónica. Después del ajuste de riesgo

multivariante, la DM se asoció con mortalidad por todas las causas, pero esta estimación fue imprecisa [OR 1.16; IC 95% 1.00-1.34] y se mantuvo asociado con mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC (OR 1.17; IC 95% 1.04-1.31). La estrategia de control diabético no afectó de forma independiente los resultados (44).

Título: *“Mortalidad entre pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus. Resultados de la muestra nacional de pacientes hospitalizados 2000 a 2010”.*

Autores: Tiffany T, Davis HT, Laskey WK.

Resumen: Se utilizó una muestra nacional (Estados Unidos) de 2.5 millones registros hospitalarios de pacientes con IC como diagnóstico primario de alta del 2000 al 2010, para estimar las tendencias generales, así como las tendencias específicas de edad, sexo y raza / etnia en las hospitalizaciones por IC, la prevalencia de DM y la mortalidad hospitalaria. Las hospitalizaciones estandarizadas por edad disminuyeron significativamente en la IC en general y en la IC con DM. La mortalidad hospitalaria estandarizada por edad con IC disminuyó de 2000 a 2010 (4.57% a 3.09%, $P_{tendencia} < 0.0001$), mientras que la prevalencia de DM en IC aumentó (38.9% a 41.9%, $P_{tendencia} < 0.0001$) al igual que la carga de comorbilidad. La mortalidad hospitalaria estandarizada por edad en IC con DM también disminuyó significativamente (3.53% a 2.27%, $P_{tendencia} < 0.0001$). Después de ajustar por año, edad y carga comórbida, los hombres permanecieron en un 17% más de riesgo frente a las mujeres, los no hispanos se mantuvieron en un 12% más de riesgo frente a los hispanos, y los blancos tenían una mortalidad 30% más alta en comparación con las minorías no blancas. Las tasas absolutas de mortalidad fueron más bajas en pacientes más jóvenes versus más viejos, aunque la tasa de disminución se atenuó en pacientes más jóvenes (45).

Título: *“Asociación entre diabetes tipo 2 y hospitalización por todas las causas y mortalidad en la población del Reino Unido con insuficiencia cardíaca: estratificación por control glucémico diabético e intensificación de la medicación”*

Autores: Lawson CA, Jones PW, Teece L, et al.

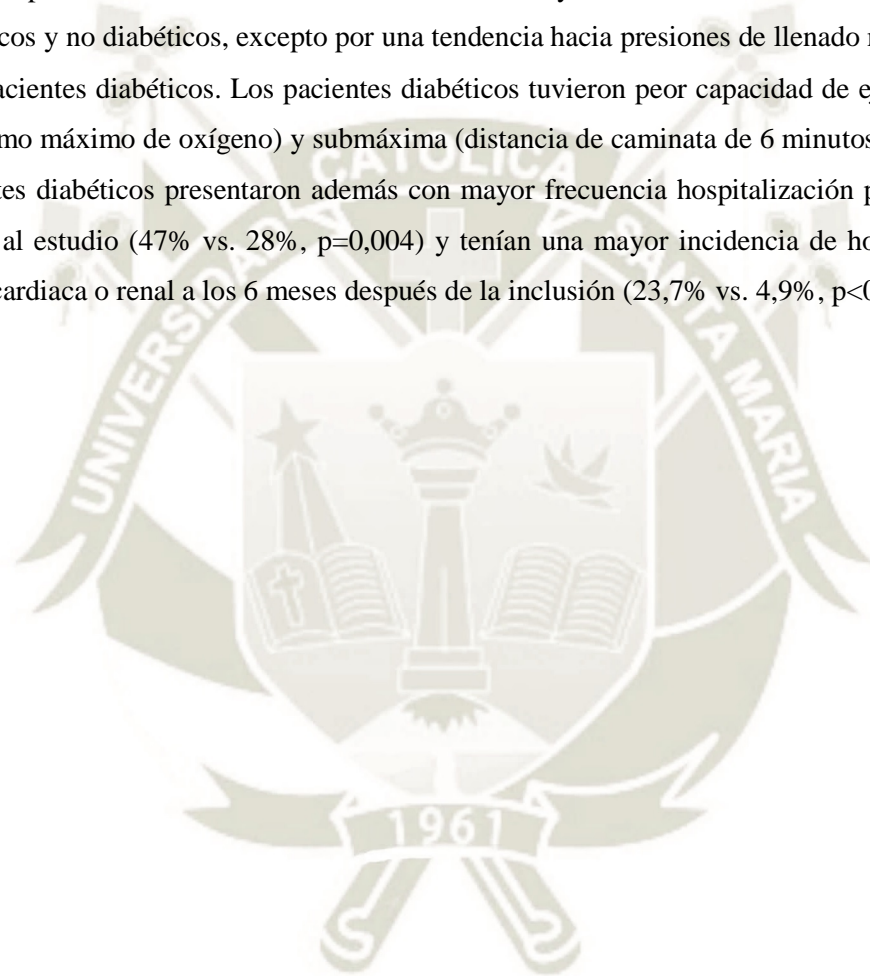
Resumen: Este estudio buscó investigar en la población con insuficiencia cardíaca, si las asociaciones entre la diabetes tipo 2 y el riesgo de hospitalización y muerte, se modifican al cambiar la intensidad del tratamiento glucémico o farmacológico. Estudio anidado de casos y controles en una cohorte de base de datos de IC incidente (2002 a 2014) de la UK Clinical Practice Research Datalink. De los 48,978 pacientes, 53% murieron durante una mediana de seguimiento de 2.6 años (RIC: 0.8 a 5.0 años). Para los casos de hospitalización, 21% tenían DM2 en comparación con 16,9% pacientes de control. En la insuficiencia cardíaca, la diabetes tipo 2 se asoció con el riesgo de la primera hospitalización (OR: 1,29; IC 95%: 1,24-1,34), siendo el riesgo mayor en grupos de mayor de edad que en los más jóvenes y en las mujeres más que en los hombres; y mortalidad (OR: 1,24; IC 95%: 1,29-1,40), que fue mayor en los grupos más jóvenes que en el grupo de mayor edad. La estratificación de DM2 por los niveles de HbA1C, en comparación con el grupo de IC de referencia sin DM2, mostró asociaciones en forma de U con ambos resultados. Las categorías de mayor riesgo fueron HbA1C > 9.5% (hospitalización, OR: 1.75; IC 95%: 1.52-2.02; mortalidad, OR: 1.30; IC 95%: 1.24-1.47) y <5.5% (hospitalización, OR: 1.42; 95 % CI: 1.12-1.80; mortalidad, OR: 1.29; IC 95%: 1.10-1.51, respectivamente). En términos de intensidad del tratamiento farmacológico, las asociaciones más fuertes con la mortalidad fueron para los pacientes con diabetes tipo 2 sin tratamiento farmacológico (OR: 1.31; IC 95%: 1.23-1.39) y con insulina solamente (OR: 1.43; IC 95%: 1.31-1.57), que fueron significativamente más altos que el grupo antidiabético oral (OR: 1.16; IC 95%: 1.11-1.22) y el grupo antidiabético oral más insulina (OR: 1.19; IC 95%: 1.06-1.34) (46).

Título: *“Fenotipo cardiovascular en pacientes con ICFEp con y sin diabetes: RELAX un estudio auxiliar de prueba”*

Autores: Lindman BR, Dávila-Román VG, Mann DL, et al

Resumen: El estudio RELAX fue un ensayo aleatorizado multicéntrico de sildenafil versus placebo en ICFEp. El objetivo fue caracterizar las características clínicas, la capacidad de ejercicio y los resultados en pacientes con ICFEp con o sin diabetes y obtener información sobre

los mecanismos fisiopatológicos contribuyentes. El estudio tuvo 216 pacientes ambulatorios estables con ICFEp, en comparación con los pacientes no diabéticos ($n = 123$), los pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca aguda ($n = 93$) eran más jóvenes, más obesos y con mayor frecuencia hombres y tenían una mayor prevalencia de hipertensión, disfunción renal, enfermedad pulmonar y enfermedad vascular ($p < 0.05$). El ácido úrico, la proteína C reactiva, la galectina-3, el telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I y los niveles de endotelina-1 fueron más altos en pacientes diabéticos ($p < 0.05$). Los pacientes diabéticos tenían más hipertrofia ventricular, pero los parámetros de función ventricular sistólica y diastólica fueron similares en pacientes diabéticos y no diabéticos, excepto por una tendencia hacia presiones de llenado más altas (E / e') en pacientes diabéticos. Los pacientes diabéticos tuvieron peor capacidad de ejercicio máxima (consumo máximo de oxígeno) y submáxima (distancia de caminata de 6 minutos) ($p < 0.01$). Los pacientes diabéticos presentaron además con mayor frecuencia hospitalización por IC en el año previo al estudio (47% vs. 28%, $p = 0,004$) y tenían una mayor incidencia de hospitalización de causa cardíaca o renal a los 6 meses después de la inclusión (23,7% vs. 4,9%, $p < 0,001$) (47).



4. Objetivos

Objetivo General

Determinar la influencia de diabetes mellitus tipo 2 en las características clínicas y mortalidad intrahospitalaria de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo.

Objetivo Específicos

1. Identificar la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo.
2. Describir las características clínicas, tratamiento antidiabético, número de hospitalizaciones previas, tiempo de estancia hospitalaria, y mortalidad intrahospitalaria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo.
3. Determinar la influencia de la diabetes mellitus tipo 2 en las características clínicas de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo.
4. Identificar la influencia de la diabetes mellitus tipo 2 en la mortalidad intrahospitalaria de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo.

Hipótesis

La insuficiencia cardiaca tiene mecanismos fisiopatológicos interrelacionados con la diabetes mellitus tipo 2, más aun, cuando se encuentran simultáneamente, tienen peores resultados que en pacientes no diabéticos, por lo tanto, es probable que existan diferencias en las características clínicas y mortalidad intrahospitalaria de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 hospitalizados por insuficiencia cardiaca descompensada en relación a pacientes no diabéticos en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo

III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

Técnicas

Se aplicará la técnica de revisión documentaria de historias clínicas, tomadas de la base de datos de pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo, EsSalud, Arequipa, con el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca Aguda en el periodo de enero a diciembre del 2019.

Instrumentos

Se utilizará como instrumento una Ficha de recolección de datos (Anexo 1), elaborada por la investigadora, donde se incluirán los datos clínicos, analíticos y ecocardiográficos de los pacientes que integrarán la población.

Materiales

- ☒ Ficha de recolección de datos
- ☒ Historias clínicas
- ☒ Material de escritorio
- ☒ Computadora personal con sistema operativo Windows 10, procesador de Texto Word 2016, procesador de datos Excel 2016, Soporte estadístico SPSS 26.0 para Windows.
- ☒ Impresora

2. Campo de verificación

2.1 Ubicación espacial

El presente estudio se realizará en las instalaciones del Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo, EsSalud, Arequipa

2.2 Ubicación temporal

El estudio se realizará en el periodo de julio a diciembre del 2020.

2.3 Unidades de estudio

Población

Pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda en el servicio de Cardiología del Hospital Carlos Alberto Segúin Escobedo desde el 01 de enero al 31 de diciembre del 2019.

Muestra

No se tomará un tamaño muestral ya que se abarcará a todos los integrantes de la población que cumplirán los criterios de selección.

2.4 Criterios de selección

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años hospitalizados con el diagnóstico de Insuficiencia Cardiaca Aguda como diagnóstico principal de ingreso.

Criterios de exclusión

- ☒ Historias clínicas incompletas, que no cuenten con los datos solicitados en la ficha de recolección de datos.
- ☒ Pacientes con cardiopatías congénitas.
- ☒ Pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda de novo secundaria a una causa reversible (contusión pulmonar, anemia aguda, transfusiones sanguíneas masivas (10 o más unidades de sangre total o más de 20 unidades de glóbulos rojos) (36)) u otra patología endocrina descompensada (disfunción tiroidea, disfunción adrenal).

3. Estrategia de recolección de datos

3.1. Organización

- ☒ Obtener autorización del Comité de ética de la Oficina de Capacitación y Docencia del HNCASE para obtener el permiso para la revisión de historias clínicas.
- ☒ Realizar coordinaciones con la Oficina de Estadística del HNCASE para obtener los datos de los pacientes hospitalizados por Insuficiencia Cardiaca Aguda entre

el 01 de enero y el 31 de diciembre del 2019, para lo cual se considerarán los CIE 10 I50.0, I50.1, I50.9.

- ☐ Realizar coordinaciones con el Servicio de Archivo de Historias Clínicas del HNCASE para revisar la documentación de los pacientes seleccionados, además, con el Servicio de Informática, para tener acceso a las historias clínicas electrónicas, las cuales empezaron a usarse en el hospital a partir de agosto del 2019.
- ☐ Seleccionar a los pacientes que cumplan los criterios de inclusión
- ☐ La investigadora recolectará la información en la ficha de datos, la cual posteriormente será transcrita en una base de datos.
- ☐ Clasificar los datos útiles para la investigación, realizar la tabulación de los datos para elaborar los correspondientes cuadros estadísticos y finalmente elaborar el análisis y la interpretación de la información obtenida, para así, por último, poder redactar el informe final y las conclusiones.

3.2 Recursos

a) Humanos:

Autora: Lorena Katuska Rodriguez Kalinowski

Asesor: Dr. Fernando Beltrán Castañeda

b) Materiales: Historia clínica, ficha de recolección de datos, material de escritorio, una computadora personal, una impresora.

c) Financieros: Autofinanciados por la autora

Validación de los instrumentos

No se requiere de validación de instrumentos por tratarse de una ficha de recolección de datos.

3.3 Criterios para manejo de resultados

Para el análisis estadístico, se utilizará el programa SPSS (versión 26.0). Las variables cuantitativas se describirán mediante medias y desviación estándar; y las cualitativas mediante frecuencias absolutas y porcentajes.

Para comparar las características clínicas y la mortalidad intrahospitalaria entre pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y pacientes sin diabetes hospitalizados por insuficiencia cardiaca descompensada, se utilizarán la prueba de t de student para muestras independientes para la comparación de variables cuantitativas, y la prueba de la chi cuadrado (χ^2) o el test exacto de Fisher para la comparación de las variables cualitativas. Se considerarán significativos valores de $p < 0.05$.



IV. CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	2020											
	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Elección del tema												
Revisión bibliográfica												
Redacción del proyecto												
Aprobación del proyecto de tesis												
Dictamen del comité de ética de investigación												
Revisión de historias clínicas												
Análisis e interpretación												
Informe final												

V. REFERENCIAS

1. Riddle MC, Bakris G, Blonde L, et al. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2020;43(1):14-31. DOI: 10.2337/dc20-S002
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: 2019.
3. Carrillo-Larco RM, Bernabé-Ortiz A. Diabetes mellitus tipo 2 en Perú: una revisión sistemática sobre la prevalencia e incidencia en población general. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2019;36(1):26-36. DOI:10.17843/rpmesp.2019.361.4027.
4. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar, ENDES. Perú. Enfermedades No Transmisibles y Transmisibles, 2018.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol* 2016;69(12):1167.e1-e85. DOI: 10.1016/j.recesp.2016.10.014
6. Sabouret P, Galati G, Angoulvant, et al. The interplay between cardiology and diabetology: a renewed collaboration to optimize cardiovascular prevention and heart failure management. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy* 2020 May. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvaa051
7. Chavez CO, Centurion OA. Conceptos epidemiológicos, manejo diagnóstico y farmacológico de la insuficiencia cardíaca congestiva crónica. *Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int.* 2019;6(1):75-85. DOI:10.18004/rvspmi/2312-3893/2019.06(01)75-085
8. Ciaponni A, Alcaraz A, Calderon M, et al. Carga de enfermedad de la insuficiencia cardíaca en América Latina: revisión sistemática y metanálisis. *Rev Esp Cardiol.*2016; 69(11):1051-1060. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.04.045>.
9. La carga económica de las condiciones cardíacas 2015. Deloitte Access Economics Australia. Disponible en <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/ec/Documents/deloitte-analytics/Estudios/Ecuador%20-%20La%20carga%20econ%C3%B3mica%20de%20las%20condiciones%20cardiacas.pdf>
10. Silva S, Linarez N. Actualización en insuficiencia cardíaca: nuevas guías terapéuticas. *Rev. méd. Hondur* 2018; 86(1/2): 58-63. Disponible en <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2018/pdf/Vol86-1-2-2018-17.pdf>
11. Alarco W. Diabetes e Insuficiencia Cardíaca. *Arch Per Card Cir Card* 2020;1(1):6-14. Disponible en <http://apcyccv.org.pe/index.php/apccc/article/view/5/3>
12. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca

- aguda y crónica (2008). *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(12):1329.e1-1329.e70. DOI: 10.1016/S0300-8932(08)75740-3
13. Farmakis D, Parissis J, Papingiotis G, Filippatos G. Acute heart failure: Epidemiology, classification, and pathophysiology. *The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care* (2 ed.)2018. DOI: 10.1093/med/9780199687039.003.0051_update_001
 14. Kurmani S, Escudero I. Insuficiencia cardíaca aguda: definición, clasificación y epidemiología. *Curr Heart Fail Rep* . 2017;14(5):385-392. DOI: 10.1007 / s11897-017-0351-y
 15. Cosentino F, Grant P, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal.* 41 (2): 255–323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486
 16. Riddle MC, Bakris G, Blonde L, et al. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* 2020;43(1):111–134. DOI: 10.2337/dc20-s010
 17. Haas A, Mc Donnell ME. Pathogenesis of Cardiovascular Disease in Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(1):51–63. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.10.010
 18. Dunlay SM, Givertz M, Aguilar D, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2019;140:294–324. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000691
 19. Packer M. Heart Failure: The Most Important, Preventable, and Treatable Cardiovascular Complication of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2018 Jan; 41(1): 11-13. DOI: 10.2337/dci17-0052
 20. Lee WS, Kim J. Diabetic cardiomyopathy: where we are and where we are going. *Korean J Intern Med* 2017;32(3):404-421. DOI: 10.3904/kjim.2016.208
 21. Athithan L, Gulsin GS, McCann GP, Levelt E. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, theories and evidence to date. *World J Diabetes.* Oct 15, 2019;10(10):490-510. DOI: 10.4239/wjd.v10.i10.490
 22. Kearney M. Chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus: The last battle? *Diabetes & Vascular Disease Research* 2015,12(4):226–227. DOI: 10.1177/1479164115590324
 23. Conelly KM, Gilbert RE, Liu P. Treatment of Diabetes in People With Heart Failure Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes* 2018. 42:196–200. DOI:10.1016/j.cjcd.2017.10.026

24. Maack C, Lehrke M, Backs J, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association–European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2018;39(48):4243-4254. DOI:10.1093/eurheartj/ehy596
25. Tafur J, Ventura H. El impacto bidireccional de dos enfermedades crónicas: insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus. *Medwave* 2016;16(4):e6823. DOI: 10.5867/medwave.2016.6823
26. Held C, Gerstein HC, Yusuf S, Zhao F, et al. Glucose levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk. *Circulation* 2007;115:1371–1375. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.661405
27. Matsushita K, Blecker S, Pazin-Filho A, et al. The association of hemoglobin A1c with incident heart failure among people without diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes*. 2010;59:2020–2026. DOI: 10.2337/db10-0165
28. Rodriguez M. Diabetic Cardiomyopathy: Five Major Questions With Simple Answers. *US Cardiology Review* 2019;13(1):46–8. DOI:10.15420/usc.2018.18.2
29. Sandesara PB, O’Neal WT, Kelli HM, et al. The prognostic significance of diabetes and microvascular complications in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Diabetes Care* 2018;41:150–155. DOI: 10.2337/dc17-0755
30. van den Berge JC, Constantinescu AA, Boiten HJ, et al. Short- and long-term prognosis of patients with acute heart failure with and without diabetes: changes over the last three decades. *Diabetes Care* 2018;41:143–149. DOI: 10.2337/dc17-0544.
31. Tromp J, Westenbrink BD, Ouwerkerk W, et al. Identifying pathophysiological mechanisms in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1081–1090. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.050
32. Paulus WJ, Dal Canto E. Distinct Myocardial Targets for Diabetes Therapy in Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol HF*. 2018;6(1):1-7. DOI: 10.1016 / j.jchf.2017.07.012
33. Kasznicki J, Drzewoski J. Insuficiencia cardíaca en la población diabética: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Arch Med Sci*. 2014;10(3):546-556. DOI: 10.5114 / aoms.2014.43748
34. Kenny HC, Dale E. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. Impact of Glucose-Lowering Agents, Heart Failure Therapies, and Novel Therapeutic Strategies. *Circulation Research*. 2019;124:121–141. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.311371
35. Seferovic PM, Coats AJS, Ponitowski P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs

- in patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2020.22,196-213.
DOI:10.1002/ejhf.1673
36. Idrogo S. Perfil clínico - epidemiológico de la insuficiencia cardiaca descompensada en pacientes diabéticos. Tesis para obtener el título de bachiller en medicina. Universidad Nacional de Trujillo. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/9217>
 37. Burger A, Tsao L, Aronson D. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2005;95(9):1117-1119.
DOI:10.1016/j.amjcard.2004.12.070
 38. Greenberg BH, Abraham WT, Albert NM, et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J.* 2007;154(2):277.e1-8. DOI:10.1016/j.ahj.2007.05.001
 39. Parissis JT, Pinelopi R, Mebazza A, et al. Acute heart failure in patients with diabetes mellitus: Clinical characteristics and predictors of in-hospital mortality. *International Journal of Cardiology* 2012; 157:108-113. DOI:10.1016/j.ijcard.2011.11.098
 40. Muñoz-Rivas N, Jimenez-García R., Mendez-Bailon M, et al. Type 2 diabetes increases the risk of hospital admission for heart failure and reduces the risk of in hospital mortality in Spain (2001-2015). *European Journal of Internal Medicine* 2018; 59:53-59.
DOI:10.1016/j.ejim.2018.08.011
 41. Kawase Y, Tada T, Kadota K. Prognosis of Diabetic Patients Hospitalized for Acute Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure* 2017;23(10) DOI:10.1016/j.cardfail.2017.08.350
 42. Khan H, Anker S, Januzi J, et al. Heart Failure Epidemiology in Patients with Diabetes Mellitus Without Coronary Heart Disease. *Journal of Cardiac Failure* 2019;28(2): 78-86.
DOI:10.1016/j.cardfail.2018.10.015
 43. A Risk Prediction Model for Heart Failure Hospitalization among Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2018.67(1). DOI:10.2337/db18-409-P
 44. Sarma S, Mentz RJ, Kwasny MJ, Fought AJ, Huffman M, et al. Association Between Diabetes Mellitus and Post-Discharge Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure: Findings From the EVEREST Trial. *Eur J Heart Fail.* 2013. 15(2):194-202. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs153.
 45. Tiffany T, Davis H, Laskey W. Mortality Among Patients Hospitalized With Heart Failure and Diabetes Mellitus Results From the National Inpatient Sample 2000 to 2010. *Circulation* 2016. 9(5). DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.003023
 46. Lawson CA, Jones PW, Teece L, et al. Association Between Type 2 Diabetes and All-Cause Hospitalization and Mortality in the UK General Heart Failure Population: Stratification by

Diabetic Glycemic Control and Medication Intensification. *JACC Heart Fail.* 2018;6(1):18-26. DOI:10.1016/j.jchf.2017.08.020

47. Lindman BR, VG, Mann DL, et al. Cardiovascular phenotype in HFpEF patients with or without diabetes: a RELAX trial ancillary study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(6):541-549. DOI:10.1016/j.jacc.2014.05.030



VI. ANEXO

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- Número de historia clínica: _____
- Fecha de toma de datos: _____

Paciente con Diabetes Mellitus tipo 2:

SI () *Diagnóstico previo a la hospitalización ()

*Diagnóstico en la hospitalización ()

NO ()

Características clínicas

1. Edad: _____ años
2. Género: M (). F ()
3. Hábitos nocivos
 - () Tabaquismo
 - () Alcoholismo
4. Comorbilidades cardiovasculares:
 - () Insuficiencia cardíaca crónica
 - () Enfermedad arterial coronaria
 - () Enfermedad arterial periférica
 - () Fibrilación auricular
 - () Hipertensión Arterial
 - () Dislipidemia

Otros: _____

5. Comorbilidades no cardiovasculares

- Insuficiencia renal crónica
- Anemia
- EPOC

Otros: _____

6. Factor desencadenante de la Insuficiencia Cardíaca Aguda

- Síndrome coronario agudo
- Arritmias
- No cumplimiento o abandono de la medicación
- Infección
- Inducido por drogas
- Enfermedad valvular cardíaca

Otros: _____

7. Clasificación de la Insuficiencia Cardíaca Aguda según entidad clínica

- Insuficiencia cardíaca crónica agudamente descompensada
- Insuficiencia cardíaca aguda de novo

8. Clasificación funcional de la Insuficiencia Cardíaca Crónica según la NYHA (New York Heart Association) antes de la admisión

- I II III IV

9. Clasificación según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) al ingreso

- Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección conservada
- Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección media
- Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección disminuida

*Especificar FEVI al ingreso _____%

10. Hallazgos físicos y laboratoriales (al ingreso)

- Presión arterial sistólica (mmHg): _____
- Presión arterial diastólica (mmHg): _____
- Saturación arterial de oxígeno (%): _____
- Frecuencia cardíaca (latidos por minuto): _____

- Disnea. SI () NO ()
- Ingurgitación yugular. SI () NO ()
- Crèpitos. SI () NO ()
- Edema periférico. SI () NO ()

Peso (kg): _____

Talla (m): _____

IMC (kg/m²): _____

Hemoglobina (g/dl): _____

Colesterol total (mg/dl): _____

HDL (mg/dl): _____

LDL (mg/dl): _____

Triglicéridos (mg/dl): _____

Glicemia sérica al azar (mg/dl): _____

Creatinina sérica (mg/dl): _____

Sodio (mEq/L): _____

Valor de troponina (ng/ml): _____

Valor de pro-BNP (pg/ml): _____

11. Tratamiento previo a la hospitalización:

- IECA: SI () NO ()
- ARAII: SI () NO ()
- Beta bloqueadores: SI () NO ()
- ARNI: SI () NO ()
- MRA: SI () NO ()
- Nitratos: SI () NO ()
- Bloqueantes de canales de calcio: SI () NO ()
- Digoxina: SI () NO ()
- Aspirina: SI () NO ()
- Clopidogrel: SI () NO ()
- Estatina: SI () NO ()
- Fibratos: SI () NO ()

Otros: _____

12. Hospitalización previa por insuficiencia cardiaca

() SI: _____ ocasión (es) () NO

*¿Hace cuánto tiempo fue la última hospitalización? _____

13. Hospitalización en UCOR: SI () NO ()

_____ días de hospitalización en UCOR (Unidades de Cuidados Coronarios)

14. Tiempo de estancia hospitalaria: _____ días

Mortalidad intrahospitalaria

1. Condición de egreso hospitalario del paciente:

() Vivo

() Muerto

Si el paciente es diabético:

1. Tiempo de diagnóstico de la diabetes mellitus: _____

2. Cumplimiento del tratamiento antidiabético: Regular () Irregular ()

3. Valor de HbA1c al ingreso: _____

4. Complicaciones microvasculares

() Retinopatía diabética

() Nefropatía diabética

() Neuropatía diabética

5. Complicaciones macrovasculares

() Enfermedad arterial coronaria

() Enfermedad arterial periférica

() Enfermedad cerebrovascular

6. Tratamiento antidiabético

- Solo dieta
- Metformina
- Inhibidores de SGLT2. Especificar _____
- Análogos de GLP1. Especificar _____
- Inhibidores de DPP4. Especificar _____
- Sólo Insulina. Especificar _____
- Antidiabético oral más insulina. Especificar: _____

