



Artículo Especial

Guía de práctica clínica para el manejo de Diabetes Mellitus Tipo 2 en pacientes con falla cardiaca del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (Callao, Perú)

Clinical Practice Guideline for the management of Type 2 Diabetes Mellitus in patients with Heart Failure at Daniel Alcides Carrion National Hospital (Callao, Peru)

DOI

Measee Carolina Quispe-Pacheco^{1,a}, Valeria María Praeli-Meza^{1,a}, Claudia Gutiérrez-Ortiz^{2,3,b}, Carolina Valérie Sarria-Arenaza^{4,5,b}, Isabel Angélica Pinedo-Torres^{6,c}<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.151.1261>

RESUMEN

Objetivo: Emitir recomendaciones para el manejo de la diabetes en pacientes con falla cardiaca, contextualizadas al Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC) del Callao, Perú. **Material y métodos:** Se buscó sistemáticamente las GPC publicadas en los últimos 3 años en bases de datos, repositorios y organismos elaboradores. Se seleccionó aquellas que alcancen un puntaje >60% en la evaluación global con el instrumento AGREE-II. De cada guía se extrajeron las recomendaciones con sus respectivas preguntas clínicas. La aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones al contexto del HNDAC fueron evaluadas por médicos especialistas mediante la matriz ADAPTE. La dirección del HNDAC emitió una resolución directoral de la GPC con la versión final del documento. **Resultados:** De 26 GPC, 3 cumplieron requisitos: Diabetes Canadá 2018, SIGN 2017 y ESC/EASD 2019. Se adoptaron 9 recomendaciones. Los Inhibidores SGLT-2 fueron de primera elección, luego los GLP-1 e inhibidores DPP4, por último, insulina y metformina. Tanto tiazolidinedionas, saxagliptinas y sulfonilureas están contraindicadas. **Conclusiones:** Mediante un proceso de adopción y contextualización, se elaboró una GPC para el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con falla cardiaca.

Palabras Clave: Guías de práctica clínica; diabetes mellitus; falla cardiaca; AGREE II (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Objective: To issue contextualized recommendations for the management of type 2 diabetes mellitus in patients with heart failure. **Materials and methods:** GPC published in the last 3 years were systematically searched in databases, repositories, and guideline development organizations. Those that achieve a score >60% in the overall evaluation with the AGREE-II instrument were selected. From each guide, the recommendations with their respective clinical question were extracted. The acceptability and applicability of the recommendations to the Peruvian context were evaluated by medical specialists from different institutions in the country (MINSA, EsSalud and armed forces) using the ADAPTE matrix. The final version of the document was approved by a directorial resolution in the "Daniel Alcides Carrión" National Hospital. **Results:** Of 26 GPC, 3 met the requirements: Diabetes Canada 2018, SIGN 2017 and ESC/EASD 2019. Nine recommendations were adopted. SGLT-2 inhibitors were first choice in treatment, then GLP-1 and DPP4

FILIACIÓN

1. Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.
2. Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
3. Red de Eficacia Clínica y Sanitaria, REDECS, Lima, Perú.
4. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.
5. Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú.
6. Grupo de Investigación Neurociencia, Efectividad y Salud Pública, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.
 - a. Estudiante de pregrado de ciencias de la salud.
 - b. Médica Especialista en Endocrinología.
 - c. Médica Especialista en Endocrinología y Epidemiología Clínica.

ORCID

1. Measee Carolina Quispe - Pacheco / [0000-0002-7922-4810](https://orcid.org/0000-0002-7922-4810)
2. Valeria María Praeli - Meza / [0000-0003-1445-4305](https://orcid.org/0000-0003-1445-4305)
3. Claudia Gutiérrez - Ortiz / [0000-0002-7151-8793](https://orcid.org/0000-0002-7151-8793)
4. Carolina Valérie Sarria Arenaza / [0000-0002-1780-8319](https://orcid.org/0000-0002-1780-8319)
5. Isabel Angélica Pinedo - Torres / [0000-0003-4618-5103](https://orcid.org/0000-0003-4618-5103)

CORRESPONDENCIA

Isabel Angélica Pinedo Torres

Dirección: Panamericana Sur km 19. Lima 42, Perú

Teléfono: 981570703

EMAIL

ipinedo@ucsur.edu.pe

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los responsables de la elaboración de la presente guía declaran no tener ningún conflicto de interés financiero y no financiero, con relación a los temas descritos en el presente documento. El grupo de expertos que participaron en la validación y contextualización de las recomendaciones reportaron sus conflictos de interés (material suplementario 1).

FINANCIAMIENTO

El documento técnico a partir del cual se ha elaborado esta versión ha sido financiado por la Oficina de Docencia e Investigación del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.

CONTRIBUCIONES DE AUTORIA

Todos los autores participaron en la elaboración de la GPC. MCQP, VMPM, CGO e IPT se encargaron de las búsquedas sistemáticas y la evaluación de la calidad de los estudios para cada pregunta. Todos los autores participaron en la discusión de los estudios encontrados y la formulación de las recomendaciones. Además, todos revisaron y aprobaron la versión final del artículo.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Dra. Lizanny Martes Domínguez, Diabetóloga/Nutrióloga Clínica Del Instituto Regional del Corazón y Especialidades SRL, San Pedro de Macoris, Rep. Dominicana, Jefa Departamento de Diabetología, por la revisión externa temática que realizó a la presente GPC.



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

Versión Impresa: ISSN: 2225-5109

Versión Electrónica: ISSN: 2227-4731

Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa

OJS: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs>

inhibitors, finally insulin and metformin. Both thiazolidinedions, saxagliptins and sulfonylureas are contraindicated. **Conclusions:** Through a process of adoption and contextualization, a GPC was developed for the management of type 2 diabetes mellitus in patients with heart failure.

Keywords: Clinical practice guidelines; diabetes mellitus; heart failure; AGREE II. (Source: DeCS-BIREME).

Agradecemos al Dr. Marlon Yovera Aldana, Médico Endocrinólogo del Servicio De Endocrinología del Hospital María Auxiliadora. Coordinador de la Unidad de Pie Diabético del Hospital María Auxiliadora. Magíster en Epidemiología Clínica por la Universidad Peruana Cayetano Heredia, por la revisión externa metodológica que realizó a la presente GPC.

REVISIÓN DE PARES

Recibido: 14/12/2021
Aceptado: 12/03/2022

COMO CITAR

Quispe-Pacheco MC, Praeli-Meza VM, Gutiérrez-Ortiz C, Sarria-Arenaza CV, Pinedo-Torres IA. Guía de práctica clínica para el manejo de Diabetes Mellitus Tipo 2 en pacientes con falla cardíaca del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (Callao, Perú). Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 20 de junio de 2022 [citado 20 de junio de 2022];15(1):108-17. DOI: <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.151.1261>

INTRODUCCIÓN

La falla cardíaca (FC) es un síndrome donde se altera la estructura o función del corazón, provocando una disfunción en la eyección o llenado ventricular⁽¹⁾. La esperanza de vida a 1 y 5 años es de 87%, y 57% respectivamente, siendo la edad al diagnóstico un factor asociado a mal pronóstico⁽²⁾. La tasa de mortalidad a 5 años es de 75%, independientemente de su fracción de eyección⁽³⁾. En Perú, se ha reportado que estos pacientes presentan una baja calidad de vida⁽⁴⁾.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la FC ocurren concomitantemente, y cada una aumenta el riesgo de la otra de manera independiente⁽⁵⁾. Al respecto, Ultrera y col.⁽⁶⁾ reportaron una frecuencia de 57,6% de FC en pacientes con DM2 de un servicio de medicina interna en México durante el año 2012. En Perú, en un hospital de tercer nivel se calculó una prevalencia de FC en pacientes con DM2 de 29.2%⁽⁶⁾. Los mecanismos implicados son múltiples; la hiperglicemia, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia llevan a un mayor riesgo de enfermedad coronaria. Así también la hipertrofia miocárdica, la formación de productos de glicación avanzada, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la disfunción autonómica promueven la cardiomiopatía diabética⁽⁷⁾.

Los pacientes con DM2 y FC pueden cursar con disfunciones hepáticas y renales que dificultan la adecuada farmacocinética de ciertos medicamentos⁽⁸⁾. Por ello, se recomienda suspender algunos hipoglicemiantes orales cuando la depuración de creatinina del paciente es menor de 60% o en el caso de la falla hepática⁽¹⁾.

En este contexto, nuestro objetivo fue adoptar las recomendaciones de las guías de práctica de clínica (GPC) de adecuada calidad metodológica para el manejo farmacológico de la DM2 en pacientes con FC, mediante un proceso de validación y contextualización de recomendaciones al Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC) del Callao, Perú.

METODOLOGÍA

Se realizó una GPC adoptando las recomendaciones de GPC publicadas. Se siguieron los lineamientos del documento

técnico para la elaboración de GPC del Ministerio de salud (MINSA) peruano⁽⁹⁾, la lista de procedimientos está descrita detalladamente en la versión in extenso de este documento, disponible en la página web del HNDAC como RD N° 172-2021 (<https://www.hndac.gob.pe/wp-content/uploads/files/direccion-general/RD-172-2021-DG-HNDAC.pdf>).

Conformación del grupo elaborador y priorización del tópico de la GPC

La Dirección General del HNDAC y su Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación (OADI) conformó un Grupo Elaborador de la Guía (GEG) que incluyó 2 médicos endocrinólogos con experiencia en elaboración de GPC (1 interno y 1 externo) y 3 metodólogos (1 interno y 2 externos). La lista completa de integrantes y sus filiaciones se encuentra disponible en el material suplementario 1.

Búsqueda sistemática de GPC

En octubre del 2020 se realizó una búsqueda de GPC en 26 portales web (bases de datos, organismos elaboradores y recopiladores), cuya lista completa está disponible en el material suplementario 2. La estrategia de búsqueda incluyó términos relacionados con “Heart” failure”, “diabetes mellitus” y “guidelines”.

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron todas las GPC, definidas como documentos que cumplen con los siguientes criterios: a) que incluya recomendaciones para el manejo de la DM2 en adultos con FC; b) su publicación haya sido en los últimos 3 años aproximadamente (enero 2017 - mayo 2020); c) el texto completo estuviera disponible en cualquier idioma; y d) la evidencia para orientar sus recomendaciones fuera tomada de revisiones sistemáticas⁽¹⁰⁾. Se excluyeron aquellas GPC con recomendaciones dirigidas a otros tipos específicos de diabetes mellitus como tipo 1 o gestacional.

En base a estos criterios los documentos fueron seleccionados en dos etapas de tamizaje (primero en base al título y al resumen, y posteriormente a texto completo). Ambas etapas fueron realizadas por dos metodólogos de manera independiente y cuando no se llegó a un consenso un tercer metodólogo intervino como dirimente.

Evaluación de calidad de las GPC

Las GPC preseleccionadas fueron valoradas de forma independiente por 4 autores (dos expertos clínicos y dos metodólogos) utilizando el instrumento Appraisal of Guidelines Research & Evaluation - Evaluación de Guías de Práctica Clínica (AGREE - II)⁽¹¹⁾. Este consta de 23 ítems distribuidos en seis dominios (alcance y propósito, participación de las partes interesadas, rigor del desarrollo, claridad y presentación, aplicabilidad e independencia editorial) seguidos de 2 ítems de puntuación global. Cada apartado fue valorado con un puntaje de 1 a 7 (desde “muy en desacuerdo” a “muy de acuerdo”). Cuando se encontró una diferencia de dos o más puntos en algún ítem, se discutió hasta llegar al consenso, y un tercer investigador participó como dirimente cuando fue necesario. Por último, se siguió la directriz del instrumento AGREE-II para calcular las puntuaciones de cada dominio⁽¹¹⁾. Aquellas GPC con un puntaje en la evaluación global superior al 60% fueron consideradas con una calidad metodológica adecuada y fueron incluidas en el proceso de adopción.

Selección de las preguntas clínicas y recomendaciones

Se seleccionaron las recomendaciones enfocadas al manejo hipoglucemiante de la DM2 en pacientes con FC de las GPC previamente seleccionadas. Si en la guía no se mencionaba la pregunta clínica esta fue recreada por los investigadores bajo el formato PICO (población, intervención, comparador, outcome/resultado). Las gradaciones de las recomendaciones se estandarizaron mediante el sistema Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE)⁽¹²⁾, según se detalla en la tabla N° 1. En caso que la guía seleccionada usara otro sistema se hizo una extrapolación.

Como último paso, se convocó a un equipo de 12 expertos clínicos para completar la matriz de aceptabilidad/aplicabilidad para cada recomendación según los lineamientos de la colaboración internacional ADAPTE⁽¹³⁾.

Tabla 1. Significado de la fuerza y dirección de la recomendación según GRADE⁽¹²⁾.

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. Fraseo: “Recomendamos hacerlo”
Condicional a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. Fraseo: “Sugerimos hacerlo”
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. Fraseo: “Recomendamos no hacerlo”
Condicional en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. Fraseo: “Sugerimos no hacerlo”
Punto de buena práctica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del comité de expertos.

GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations

Esta matriz consta de 9 preguntas para valorar cada una de las recomendaciones y las opciones de respuesta fueron SI, NO o DUDOSO. Fueron 4 preguntas de aceptabilidad y 5 preguntas de aplicabilidad. Se consideró que cuando más del 50% de los expertos respondieron SI tanto en las preguntas de aceptabilidad y aplicabilidad al contexto peruano, la recomendación se adoptó con la misma fuerza y dirección; pero cuando las respuestas a las preguntas de aceptabilidad y aplicabilidad fueron en su mayoría DUDOSO o NO, la recomendación fue contextualizada tomando en cuenta los valores y preferencias de los pacientes y la factibilidad de la institución.

Validación y contextualización de las recomendaciones

Se realizaron dos reuniones virtuales de validación a través de la plataforma zoom con los 12 expertos clínicos que participaron en adopción de recomendaciones (médicos; internistas, cardiólogos, cirujanos cardiovasculares y endocrinólogos del MINSA, EsSalud y fuerzas armadas), además de una reunión virtual con pacientes; al no existir una sociedad de pacientes con FC en la institución, se seleccionaron dos pacientes con los problemas de salud tratados en la GPC y con más de cuatro años de tratamiento continuo en el HNDAC.

En dichas reuniones se expuso los objetivos y alcances de la GPC, así como las preguntas clínicas. Posteriormente, se discutió cada una de las preguntas y sus recomendaciones. Se realizó la técnica Delphi⁽¹⁴⁾ para establecer el consenso y recoger los aportes en relación con los puntos de buenas prácticas clínicas. Finalmente, para determinar el grado de concordancia entre los participantes del proceso de validación sobre la puntuación otorgada a cada recomendación, se utilizó el coeficiente de validación de contenido V de Aiken y, se consideró como válido un valor puntual igual o mayor de 0,8.

Revisión por expertos externos

La presente GPC fue enviada vía correo electrónico a una experta clínica internacional (médica diabetóloga de República Dominicana) y un experto metodológico peruano (endocrinólogo y epidemiólogo del Hospital María Auxiliadora, Lima, Perú). Ellos evaluaron la versión final del documento y se incluyeron sus recomendaciones.

Implementación y Actualización de la GPC

Tanto para el HNDAC como para las instituciones que quisieran implementar esta GPC, el proceso inicia con su difusión en el portal web de la institución. Se deberán realizar capacitaciones continuas al personal de salud y/o administrativo, envío de recordatorios (mails, protectores de pantalla, etcétera) así como la considerar a la guía como referente en reuniones multidisciplinarias. La evaluación y el monitoreo debe estar a cargo de las oficinas de calidad o quien haga sus veces.

La presente guía se actualizará cada 3 años o un periodo menor si se cumplen algunas de las condiciones siguientes: i) se publican nuevas actualizaciones de guías, que cumplan los criterios de adaptación o ii) aparecen nuevas intervenciones farmacológicas avaladas por guías internacionales.

RESULTADOS

Se encontraron 26 documentos en la búsqueda sistemática y finalmente se seleccionaron 3 GPC^(15,16,17) para el proceso de adopción de recomendaciones (ver gráfico N° 1). El número de recomendaciones de cada GPC varió entre 4 a 7

recomendaciones. La puntuación en la evaluación global en el AGREE-II fue 88% para la guía SIGN, 87% para la guía Diabetes Canadá y 67% para la guía ESC/ EASD, mientras que en el tercer dominio (rigor metodológico), las puntuaciones fueron 83%, 85% y 57%, respectivamente, ver tabla N° 2.

Gráfico 1. Flujo de identificación y selección de GPC

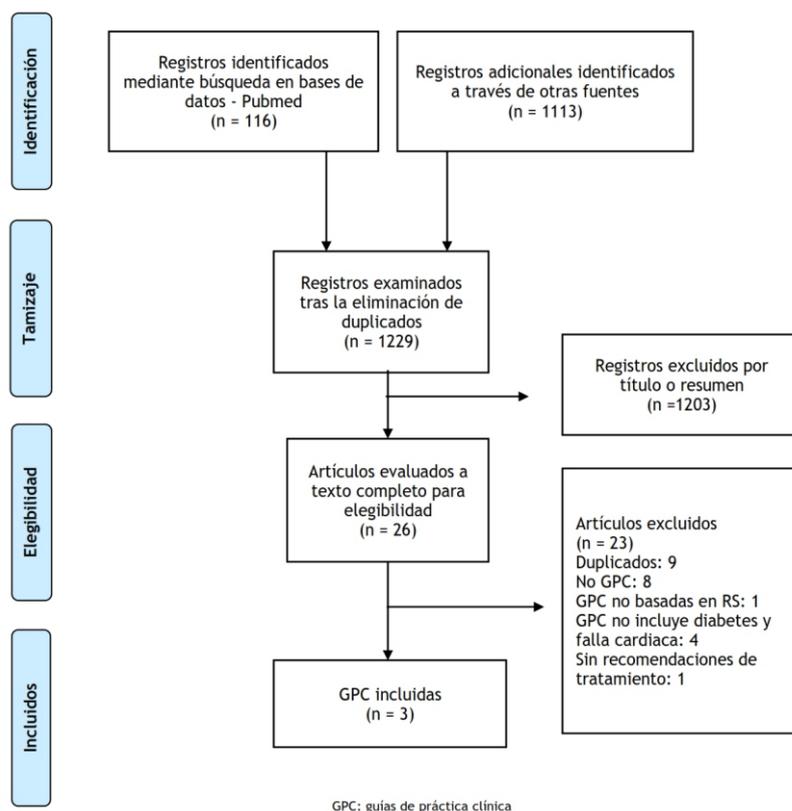


Tabla 2. Características generales de las GPC seleccionadas y resultados de la valoración con la herramienta AGREE II.

Guía Año	País o región	N° recomendaciones	Tipo de metodología	Tablas resumen de evidencia	Fármacos evaluados	DOMINIO 1 Alcance y Objetivos	DOMINIO 2 Participación de los Implicados	DOMINIO 3 Rigor en la elaboración	DOMINIO 4 Claridad en la presentación	DOMINIO 5 Aplicabilidad	DOMINIO 6 Independencia editorial	Evaluación Global
SIGN 2017	Escocia	4	SIGN	SoF	Insulina sulfonilureas metformina tiazolidinedionas	83%	92%	83%	97%	81%	92%	88%
DIABETES CANADA 2018	Canadá	4	Comité de métodos independientes	Ninguna	inhibidores Sglt2 metformina tiazolidinedionas	81%	97%	85%	94%	67%	100%	87%
ESC/ EASD 2019	Europa	7	EASD	Ninguna	Metformina Inhibidores sglT2 insulina tiazolidinedionas análogos glp1 inhibidores dpp4	86%	75%	57%	92%	52%	38%	67%

SoF: summary of finding, SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Management of diabetes, ESC/EASD: Guidelines on diabetes, pre- diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with de European Association for the Study of Diabetes, ESC: European Society of Cardiology, AGREE: Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, SGLT2: cotransportador de sodio y glucosa tipo 2, DPP4: dipeptidil peptidasa-4, GLP 1: Peptido similar al glucagon tipo 1

Tabla 3. Resumen de recomendaciones para el manejo farmacológico de la DM2 en pacientes con FC.

Recomendación	Certeza de la evidencia*	Fuerza de la recomendación*
Recomendación 1: Consideraciones para el uso de metformina.		
En personas con FC y DM2, sugerimos considerar el uso de metformina cuando presenten TFG estable y superior a 30ml/min/1.73m ² .		
Puntos de buena práctica clínica	Baja	Condicionales a favor
El médico tratante deberá valorar la condición clínica del paciente para la prescripción de metformina.		
Recomendación 2: Consideraciones para el uso de metformina en pacientes		
con algún grado de insuficiencia renal y FC.		
En personas con FC y DM2 sugerimos suspender temporalmente la metformina si la función renal empeora agudamente y debería discontinuarse si la función renal empeora significativa y crónicamente.	Baja	Condicionales en contra
Recomendación 3: Consideraciones para el uso de iSGLT2.		
En personas con FC y DM2 recomendamos el uso de iSGLT2 (empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina) para reducir el riesgo de hospitalización y mortalidad por FC.	Alta	Fuerte a favor
Recomendación 4: Consideraciones para el uso de agonistas GLP1.		
En personas con FC y DM2 sugerimos considerar el uso de agonistas GLP1 (lixisenatide, liraglutide, semaglutide, exenatide, y dulaglutide), no se ha encontrado que estos aporten beneficio o riesgo para hospitalización por FC.	Alta	Condicionales a favor
Recomendación 5: Consideraciones para el uso de iDPP4.		
En personas con FC y DM2 sugerimos considerar el uso de sitagliptina y linagliptina, no se ha encontrado que estos aporten beneficio o riesgo para hospitalización por FC.	Moderada	Condicionales a favor
Recomendación 6: Consideraciones para el uso de saxagliptina iDPP4.		
En personas con FC y DM2 recomendamos no usar saxagliptina por estar asociada con un incremento del riesgo de hospitalización por FC.	Moderada	Fuerte en contra
Recomendación 7: Consideraciones para el uso de insulina.		
En personas con FC y DM2 sugerimos considerar el uso de insulina Glargina	Baja	Condicionales a favor
Recomendación 8: Consideraciones para el uso de sulfonilureas.		
En personas con FC y DM2 sugerimos no usar sulfonilureas.	Baja	Condicionales en contra
Recomendación 9: Consideraciones para el uso de tiazolidinedionas		
En personas con FC clase funcional I-IV de la New York Heart Association (NYHA) y DM2 recomendamos evitar la utilización de tiazolidinedionas.	Alta	Fuerte en contra

Los niveles de la evidencia de las recomendaciones fueron establecidos según la metodología GRADE (14)

FC: falla cardíaca, DM2: diabetes mellitus tipo 2, TFG: tasa de filtración glomerular, iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2, GLP1: glucagon like peptide 1, iDPP4: inhibidores de la dipeptil peptidasa 4.

RECOMENDACIONES

La presente GPC abordó 9 preguntas clínicas sobre el tratamiento farmacológico de la DM2 en pacientes con FC. En base a dichas preguntas se formularon 9 recomendaciones (3 con certeza de evidencia alta, 2 con certeza de evidencia moderada y 4 con certeza de evidencia baja) y 1 punto de buena práctica clínica, ver tabla N° 3. En cuanto a la valoración de la aceptabilidad y aplicabilidad el comité de expertos tuvo una concordancia adecuada (puntuajes mayores de 0,8 en el coeficiente V de Aiken, *material suplementario 3*); todas las recomendaciones fueron aceptadas con la misma fuerza y dirección original. La recomendación del uso de los iSGLT2 obtuvo un 100% de aceptabilidad entre el grupo de expertos al igual que contraindicar el uso de la saxagliptina; en cuanto a la recomendación del uso de agonistas GLP1 solo el 50% de los expertos estuvo de acuerdo con su aplicabilidad en nuestro contexto, debido a que este porcentaje coincidió con el punto de corte seleccionado por GEG se mantuvo la fuerza y dirección de la recomendación (*material suplementario 4*). A continuación, se expondrán las recomendaciones para cada pregunta, así como un resumen

del razonamiento seguido para llegar a cada recomendación en base a la evidencia.

TRATAMIENTO

Pregunta 1: ¿En pacientes con DM2 y FC se puede considerar el uso de metformina?

Recomendación

En personas con FC y DM2, sugerimos considerar el uso de metformina cuando presenten TFG estable y superior a 30ml/min/1.73m². (Recomendación condicional a favor, nivel evidencia bajo).

De la evidencia a la decisión

Esta recomendación fue adoptada de la GPC ESC/EASD año 2019. Para responder esta pregunta clínica el grupo europeo utilizó los resultados de la revisión sistemática (RS) elaborada por Eurich en el año 2013⁽¹⁸⁾ que incluyó nueve cohortes (n=34 540), y reportó que, en pacientes con DM2, el grupo que recibió metformina comparado con usuarios de otros hipoglucemiantes tuvo menor mortalidad (RR ajustado:

0,80, IC 95% 0,74-0,87, I2 15%), y la misma tendencia se observó en el subgrupo de pacientes con fracción de eyección (FE) reducida (FE <30% o <40%) (RR 0,91, IC 95% 0,72-1,14). Además, la incidencia de hospitalizaciones por todas las causas fue menor (RR 0,93, IC 95% 0,89-0,98) en el grupo usuario de metformina.

Solo dos estudios^(19,20) incluidos en la RS realizaron análisis por subgrupos de acuerdo con la insuficiencia renal sin encontrar mayor mortalidad con el uso de metformina (RR 0,81 IC 95% 0,64-1,02); la falla renal fue definida por una creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl⁽¹⁹⁾ o una TFG > 60 ml/min/1,73m²⁽²⁰⁾. Esto nos indica que la reducción de la mortalidad por todas las causas va a favor de la seguridad y eficacia del uso de metformina en esta población.

En esta GPC se considera una TFG menor de 30ml/min/1,73m² como daño de órgano blanco⁽²¹⁾, debido a ello decidieron formular una recomendación a favor de su uso para metformina solo en pacientes con TFG estable y superior a 30ml/min/1,73m².

El grupo europeo categorizó esta evidencia como nivel C (estudio con poco tamaño muestral, observacionales) el GEG extrapoló esta categorización como una certeza baja.

Puntos de buena práctica clínica: Se estableció por consenso que el médico tratante deberá valorar la condición clínica del paciente para la prescripción de metformina.

Pregunta 2: ¿En pacientes con DM2 con algún grado de insuficiencia renal y FC el uso de metformina es seguro?

Recomendación

En personas con FC y DM2 sugerimos suspender temporalmente la metformina si la función renal empeora agudamente y debería discontinuarse si la función renal empeora significativa y crónicamente (Recomendación condicional en contra, nivel de evidencia bajo).

De la evidencia a la decisión

Esta recomendación fue adoptada de la GPC Diabetes Canadá 2018 y se basó en el estudio de Anderson, año 2010⁽²²⁾ estudio de cohortes retrospectivo, que incluyó 10 920 pacientes mayores de 30 años, hospitalizados por FC durante el periodo 1997 al 2006 (tiempo máximo de seguimiento 10 años); el análisis se estratificó según el esquema hipoglicémico utilizado. Los usuarios de metformina tenían una menor prevalencia de enfermedades renales (2% vs 6%, p < 0,0001) en comparación al resto de grupos. La prevalencia de cardiopatía isquémica y antecedentes de infarto agudo de miocardio no difirió entre los distintos esquemas de tratamiento (p = 0,2).

La principal razón para cuestionar el uso de metformina en pacientes con falla renal es el riesgo de acidosis láctica. Aunque no se identificaron hospitalizaciones ni muertes atribuidas a esta causa durante el estudio, el grupo de expertos de la guía canadiense se basó en lo recomendado por la Asociación Americana de Diabetes (ADA)⁽²³⁾, que

recomienda el uso de metformina en DM2 de reciente aparición y un aclaramiento de creatinina >30 ml/min.

El grupo canadiense consideró esta recomendación como nivel 3 (estudios de cohortes) y el GEG extrapoló esta gradación a una certeza de evidencia baja según GRADE debido a la falta de reporte de pérdidas durante el seguimiento.

Pregunta 3: ¿En pacientes con DM2 y FC el uso de inhibidores SGLT2 (iSGLT2) como terapia hipoglicémica aporta beneficio cardiovascular?

Recomendación

En personas con FC y DM2 recomendamos el uso iSGLT2 (empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina) para reducir el riesgo de hospitalización y mortalidad por FC (Recomendación fuerte a favor, nivel de evidencia alta).

De la evidencia a la decisión

Esta recomendación fue adoptada de la GPC ESC/ EASD año 2019 y la guía canadiense. La primera línea en el manejo de DM2 en pacientes con FC son los iSGLT2, en 2/3 guías^(16,17) se recomienda el uso de empagliflozina, canagliflozina o dapagliflozina, cada uno tiene un ensayo clínico aleatorizado (ECA) representativo. En el estudio EMPAREG-OUTCOME⁽²⁴⁾, se evaluó el efecto cardiovascular de la empagliflozina en más de 7000 pacientes diagnosticados con DM2 con alto riesgo cardiovascular, el resultado fue un menor FC (HR 0,65, IC 95% 0,50-0,85, p = 0,002); el estudio CANVAS⁽²⁵⁾ es un ECA con más de 10 000 pacientes, donde se reportó que la canagliflozina reduce la hospitalización por FC (HR 0,67, IC 95% 0,52-0,87) y reduce la muerte cardiovascular (HR 0,86, IC 95% 0,75-0,97). El estudio DECLARE-TIMI⁽²⁶⁾, es un ECA, que incluyó a más de 17 000 pacientes, encontró un riesgo más bajo de muerte cardiovascular (HR 0,83, IC 95% 0,73 -0,95, p = 0,005) y hospitalización por FC (HR 0,73, IC 95% 0,61-0,88) en el grupo que usó dapagliflozina. Por lo que concluimos que los iSGLT2 reducen el riesgo de hospitalización por FC y eventos cardiovasculares, siendo en los dos primeros estudios la reducción de riesgo en mayor magnitud.

En condiciones normales los SGLT2 en el túbulo contorneado proximal son responsables del 5% de reabsorción de sodio y en hiperglicemia crónica esta capacidad está incrementada⁽²⁷⁾, por lo tanto, su inhibición disminuiría el volumen plasmático y la presión arterial e intraglomerular. Aunque el corazón no cuenta con receptores SGLT2, los iSGLT2 disminuirían los niveles de sodio en los cardiomiocitos mediante la inhibición del intercambiador Na⁺/H⁺⁽²⁸⁾ y de manera secundaria la concentración de calcio.

Además, a diferencia de otros diuréticos usados como terapia antihipertensiva, los iSGLT-2 descienden los fluidos a predominio intersticial más que vascular, dando una menor activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona⁽²⁹⁾. Estos beneficios sobre la salud cardíaca se reflejan en pacientes con y sin diabetes.

El grupo europeo consideró esta recomendación como clase 1 nivel Ay el GEG extrapoló esta gradación a una certeza de

evidencia alta según GRADE debido a provenir de ECAs con gran tamaño muestral.

Pregunta 4: ¿En pacientes con DM2 y FC el uso de agonistas GLP1 como terapia hipoglicemiante aporta beneficio cardiovascular?

Recomendación

En personas con FC y DM2 sugerimos considerar el uso de agonistas GLP1 (lixisenatide, liraglutide, semaglutide, exenatide, y dulaglutide), no se ha encontrado que estos aporten beneficio o riesgo para hospitalización por FC. (Recomendación condicional a favor, nivel de evidencia alta).

De la evidencia a la decisión

Esta recomendación fue adoptada de la guía ESC/EASD⁽¹⁷⁾. El grupo europeo consideró que todos los agonistas GLP1 tienen el sustento de ECA.

El estudio ELIXA⁽³⁰⁾ valoró la eficacia del lixisenatide en una población de 6068 pacientes con infarto de miocardio u hospitalizados por angina inestable. La hospitalización por FC fue similar en el grupo lixisenatide comparado con manejo estándar según las guías locales (HR 0,96, IC 95% 0,75-1,23).

En el estudio LEADER⁽³¹⁾, con 9340 pacientes con FC, el liraglutide en comparación al manejo usual presentó una tendencia a menor tasa de hospitalización (HR 0,87, IC 95% 0,73-1,05).

En el estudio SUSTAIN-6⁽³²⁾, con 3297 pacientes con enfermedad cardiovascular, el semaglutide no tuvo diferencia estadísticamente significativa en la tasa de hospitalizaciones comparado a otros hipoglicemiantes excepto inhibidores DPP4 o insulina diferente a la basal (HR: 1,11, IC 95% 0,77-1,61, p=0,57).

El estudio EXSCAL⁽³³⁾ evaluó la eficacia del exenatide en una población con y sin enfermedad cardiovascular. Las hospitalizaciones no fueron estadísticamente significativas entre el grupo de intervención y el placebo (HR 0,94, IC 95% 0,78-1,13).

En el estudio REWIND⁽³⁴⁾, con 9901 pacientes con factores de riesgo o eventos cardiovasculares previos, el uso de dulaglutide no tuvo diferencia significativa en la tasa de hospitalización por FC (HR 0,93, IC 95% 0,77-1,12, p=0,46). Finalmente, en el estudio PIONEER 6⁽³⁵⁾, con 3183 pacientes con enfermedad renal crónica o cardiovascular establecida, el uso de semaglutide oral no tuvo diferencia significativa en los eventos de hospitalizaciones por FC comparado con placebo (HR 0,86, IC 95% 0,48-1,55).

A pesar de que ningún agonista GLP-1 disminuye las hospitalizaciones por FC de forma significativa, todos disminuyeron la mortalidad cardiovascular, sin embargo, sólo los estudios LEADER⁽³¹⁾ y PIONEER 6⁽³⁵⁾ fueron significativos.

El grupo europeo consideró esta recomendación como clase IIb nivel A, debido a que esta evidencia se deriva de múltiples ECAs de gran tamaño muestral, el GEG infirió esta gradación a

una certeza de evidencia alta según GRADE.

Pregunta 5: ¿En pacientes con DM2 y FC el uso de inhibidores DPP4 (iDPP4) como terapia hipoglicemiante aporta beneficio cardiovascular?

Recomendación

En personas con FC y DM2 sugerimos considerar el uso de sitagliptina y linagliptina no se ha encontrado que estos aporten beneficio o riesgo para hospitalización por FC. (Recomendación condicional a favor, nivel de evidencia moderada).

De la evidencia a la decisión

Esta recomendación fue adoptada de la guía ESC/EASD⁽¹⁷⁾. Como tercera opción de tratamiento hipoglicemiante en pacientes con FC se debe considerar a los iDPP4 como la sitagliptina y linagliptina.

En el ECA TECOS⁽³⁶⁾, con más de 14 000 pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida, no hubo diferencia en las tasas de hospitalización por FC entre el grupo sitagliptina y el grupo placebo (HR 1,00, IC 95% 0,83-1,20, p = 0,98).

En el ECA CARMELINA⁽³⁷⁾, con 6991 pacientes con DM2 y alto riesgo de eventos CV, el uso de linagliptina tuvo similar incidencia del evento primario compuesto (muerte cardiovascular, infarto miocárdico o accidente cerebrovascular) en comparación con el placebo (12,4% vs 12,1%, HR 1,02, IC 95% 0,89-1,17). Asimismo, no hubo diferencias significativas en la incidencia de muerte por cualquier causa con linagliptina y placebo (10,5% vs 10,7%, diferencia de tasas de incidencia de -0,11, IC del 95%, -0,79 a 0,58). Tampoco hubo diferencias en la incidencia de hospitalización por FC (linagliptina: 6,0%, placebo: 6,5%, diferencia de tasas de incidencias -0,27, IC del 95%, -0,82 a 0,28).

En base a la evidencia disponible el grupo europeo consideró que los iDPP4 al no incrementar el riesgo de hospitalización por FC y ser una medicación vía oral y utilizable en pacientes con falla renal, si es posible su uso

Originalmente esta recomendación fue considerada como nivel B (derivado de un solo ECA o varios ensayos no aleatorizados) y el GEG extrapolaron esta gradación a una certeza de evidencia moderada según GRADE debido a la magnitud del resultado.

Pregunta 6: ¿En pacientes con DM2 y FC el uso de saxagliptina en comparación con otros iDPP4 aporta beneficio cardiovascular?

Recomendación

En personas con FC y DM2 no recomendamos el uso de saxagliptina por estar asociada con un incremento del riesgo de hospitalización por FC (Recomendación fuerte en contra, nivel de evidencia moderada).

De la evidencia a la decisión

Esta recomendación fue adoptada de la guía ESC/EASD 2019⁽¹⁷⁾ en base al ECA SAVOR - TIMI 53⁽³⁸⁾, con 16 492 pacientes de 26 países con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida o múltiples factores de riesgo. El resultado primario compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular no aumentó ni disminuyó con el uso de saxagliptina en comparación con el placebo (HR 1.00, IC 95%, 0,89-1,12). Lo mismo ocurrió con el resultado secundario compuesto definido por muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, hospitalización por angina inestable, revascularización coronaria o FC (HR 1,02, IC 95% 0,94 - 1,11). Sin embargo, el uso de saxagliptina se asoció con mayor incidencia de hospitalizaciones por FC (HR 1,27, IC 95% 1,07-1,51, p=0,007), por lo cual se emitió una recomendación en contra de su uso.

El grupo europeo consideró esta recomendación como nivel B y el GEG extrapoló esta gradación a una certeza de evidencia moderada según GRADE.

Pregunta 7: ¿En pacientes con DM2 y FC el uso de insulina como terapia hipoglicémica aporta beneficio cardiovascular?

Recomendación

En personas con FC y DM2 sugerimos considerar el uso de insulina Glargina (Recomendación condicional a favor, nivel de evidencia bajo).

De la evidencia a la decisión

Esta recomendación se adoptó de la guía ESC/EASD 2019⁽¹⁷⁾. El grupo europeo identificó el estudio Smooke 2005⁽³⁹⁾, una cohorte de 554 pacientes con DM2 y FC, y encontró que el uso de insulina era un predictor independiente de mortalidad (HR 4,30, IC 95% 1,69-10,94). Sin embargo, no se pudo concluir en contra debido a que la población de estudio presentó enfermedad cardíaca avanzada y fueron referidos para evaluación por trasplante cardíaco. Por otro lado, la guía SIGN⁽¹⁵⁾ cita una revisión sistemática del año 2007⁽⁴⁰⁾ que incluyó 4 estudios (2 ECA, 1 cohorte retrospectivo y 1 cohorte prospectivo) de los cuales 2^(41,42) reportaron un incremento de mortalidad sin realizar ajuste multivariado y solo un estudio⁽¹⁹⁾ hizo ajuste por el plan nutricional y el uso de otros antidiabéticos orales sin encontrar asociación significativa.

Durante la sesión con el comité de expertos se discutió acerca de cuál de los tipos de insulina se asociaba a esta mortalidad. Debido a que no se menciona el tipo de insulina utilizada, se recaló el ECA ORIGIN⁽⁴³⁾ donde se utiliza una insulina de tipo análoga glargina y no se encuentran diferencias significativas en el riesgo de muerte de causa cardiovascular, procedimientos de revascularización u hospitalizaciones por FC congestiva.

El grupo europeo consideró esta evidencia clase IIb nivel c y GEG consideró a esta con un nivel bajo de certeza de evidencia por provenir de estudios de cohortes con sesgo en la selección de los participantes y tener una pérdidas del 15%⁽³⁹⁾.

Pregunta 8: ¿En pacientes con DM2 y FC el uso de sulfonilureas como terapia hipoglicémica aporta beneficio cardiovascular?

Recomendación

En personas con FC y DM2 no sugerimos el uso de sulfonilureas. Existe muy poca información para sacar una conclusión (Recomendación condicional en contra, nivel de evidencia baja).

De la evidencia a la decisión

Esta recomendación fue adoptada de la guía SIGN 2017⁽¹⁵⁾, basada en un RS del año 2007⁽⁴⁰⁾. De los 8 estudios incluidos, 2 evaluaron las sulfonilureas (n = 8918). De ellos, 1 estudio tipo cohorte retrospectiva⁽²¹⁾ comparó el efecto de las sulfonilureas con metformina y concluyó que usarlas juntas reducirían la mortalidad e ingreso a hospitalización (OR 0,86, IC 95% 0,77-0,96). Mientras que en un cohorte prospectiva⁽¹⁹⁾ se valoró su uso como monoterapia y no se encontró incremento en la mortalidad al año comparado con otros hipoglicémicos (OR 0,99, IC 95% 0,91-1,08). A pesar de estos resultados, en la guía se menciona la necesidad de mayores estudios que incluyan resultados de hospitalización o muerte por FC para poder sacar una conclusión.

Durante la evaluación del comité de expertos se resaltó el ECA CAROLINA⁽⁴⁴⁾, donde se compara el uso de glimepiride con linagliptina, y no se encontró diferencias significativas en cuanto a la tasa de hospitalización por FC (OR 1,21, IC 95% 0,92-1,59) o eventos cardiovasculares (OR 0,96, IC 95% 0,85-1,09).

Originalmente esta evidencia tenía un nivel IA, pero GEG consideró a esta recomendación con un nivel bajo de certeza de evidencia por provenir de 2 estudios de cohortes retrospectivos sin reportar la pérdida de pacientes.

Pregunta 9: ¿En pacientes con DM2 y FC el uso de tiazolidinedionas como terapia hipoglicémica aporta beneficio cardiovascular?

Recomendación

En personas con FC clase funcional I-IV de la New York Heart Association (NYHA) y DM2 recomendamos evitar la utilización de tiazolidinedionas (Recomendación fuerte en contra, nivel de evidencia alta).

De la evidencia a la decisión

El grupo tiazolidinedionas fue mencionado en todas las guías como recomendación fuerte en contra. En el estudio PROACTIVE⁽⁴⁵⁾, con más de 5000 pacientes con DM2 y enfermedad macrovascular extensa, se reportó que la pioglitazona no reduce el riesgo de muerte por cualquier causa (HR= 0,90, 95% IC 0,80 - 1,02), y resulta en una mayor tasa de hospitalización por FC frente al grupo placebo (6% vs 4%, p<0,007). Por otro lado, en el estudio RECORD⁽⁴⁶⁾, un ECA multicéntrico con 7 428 pacientes con DM2 y control inadecuado de la glucosa en sangre, el grupo rosiglitazona tuvo mayor tasa de ingreso hospitalario o muerte (HR 2,10 IC

95% 1,35-3,27). El resultado secundario compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular fue similar (HR 0,93 IC 95% 0,74-1,15 p=0,50).

La RS de Hernández del año 2011⁽⁴⁷⁾, evaluó rosiglitazona y pioglitazona y reportó que las probabilidades de FC fueron más altas en los pacientes que recibieron tiazolidinediones frente a placebo (OR 1,59 IC 95% 1,34-1,89). El riesgo de FC severa también aumentó con su uso (OR 1,47 IC 95% 1,16-1,87) además, las probabilidades de edema periférico fueron 100% más altas (OR 2,04, IC 95% 1,85- 2,26). El riesgo de FC fue mayor con rosiglitazona (OR 2,73 IC 95% 1,46-5,10) que con pioglitazona (OR 1,51, IC 95% 1,26-1,81) mientras que Lago y col. en el 2007⁽⁴⁸⁾ no reportaron incremento significativo de muerte cardiovascular (RR 0,93, IC 95% 0,67-1,29); mas sí de riesgo de FC (RR 1,72, IC 95% 1,21-2,42) con ambos fármacos.

Originalmente el grupo europeo consideró esta recomendación había sido considerada como una clase III nivel A, el GEG consideró a esta recomendación con un nivel de certeza de evidencia alto por provenir de 3 ECA con gran tamaño muestral y un metaanálisis.

CONCLUSIÓN

Mediante un proceso de adopción y contextualización, se elaboró una GPC para el manejo de la DM2 en pacientes con FC.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. 2019;140(7):e294-e324. doi: 10.1161/CIR.0000000000000691.
- Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2019;21(11):1306-1325. doi: 10.1002/ejhf.1594.
- Shah KS, Xu H, Matsouka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart Failure with Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. J Am Coll Cardiol. 2017;70(20):2476-2486. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.074.
- Miranda CC, Colodete IA, Silva M, Dall P, Lima O, Astolpho VA, et al. Calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardíaca: un análisis de tres años en un servicio especializado [Internet]. Insuf Card. 2021 [Citado el 28 de marzo del 2022];16(1):8-13. Disponible en: http://www.insuficienciacardiaca.org/pdf/v16n1_21/v16n1a02_Es.pdf
- Utrera-Lagunas M, Orea-Tejeda A, Castillo-Martínez L, Balderas-Muñoz K, Keirns-Davis C, Espinoza-Rosas S, et al. Abnormal myocardial perfusion and risk of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. Exp Clin Cardiol [Internet]. 2013[Citado el 29 de diciembre del 2021];18(1):e44. Disponible en: /pmc/articles/PMC3716502
- Pariona M, Segura Saldaña PA, Padilla Reyes M, Reyes Villanes JS, Jáuregui Contreras M, Valenzuela-Rodríguez G. Características clínico epidemiológicas de la insuficiencia cardíaca aguda en un hospital terciario de Lima, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet]. 2017 [Citado el 9 de agosto del 2021];34(4):655-9. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342017000400011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Marwick TH, Ritchie R, Shaw JE, Kaye D. Implications of Underlying Mechanisms for the Recognition and Management of Diabetic Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2018;71(3):339-351. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.019.
- Tripodiadis FK, Skoularigis J. Prevalence and importance of comorbidities in patients with heart failure. Curr Heart Fail Rep. 2012;9(4):354-62. doi: 10.1007/s11897-012-0110-z.
- Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la elaboración de documento técnico elaboración guías de práctica clínica[Internet]. Lima: Dirección general de salud de las personas, MINSA; 2015 [Citado el 22 de marzo del 2022]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3301.pdf>
- National Research Council. Clinical Practice Guidelines We Can Trust [Internet]. Washington, DC: The National Academies Press, 2011[Citado el 22 de marzo del 2022]. Available from: 10.17226/13058
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010;182(18):E839-E842. doi:10.1503/cmaj.090449
- Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. J Clin Epidemiol. 2013;66(7):726-35. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003.
- The ADAPTE Collaboration. The ADAPTE process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0 [Internet]. Scotland: Guideline International Network, 2009 [Cited 2022 March 28]. Available from: <https://g-i-n.net/wp-content/uploads/2021/03/ADAPTE-Resource-toolkit-March-2010.pdf>
- García MM, Suárez M, Li M. El método Delphi para la consulta a expertos en la investigación científica Delphi method for the expert consultation in the scientific research. Rev Cuba Salud Pública [Internet]. 2013 [Citado el 12 de setiembre del 2021];39(2):253-67. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-3462013000200007
- Management of diabetes A national clinical guideline [Internet]. Scotland: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2010 [cited 2020 Sep 3]. Available from: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign116.pdf>
- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada [Internet]. Can J Diabetes. 2018 [Cited 2022 march 28];42(Suppl 1):S1-S325. Available from: <http://guidelines.diabetes.ca/cpg/chapter28>
- Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC clinical practice guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular disease, in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes. European Heart Journal. 2013;34(39):3035-87. doi: 10.1093/eurheartj/ehj108
- Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. Circ Heart Fail. 2013;6(3):395-402. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162.
- Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. Circulation. 2005; 111:583-590. doi: 10.1161/01.CIR.0000154542.13412.B1.
- Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. Circ Heart Fail. 2011; 4(1): 53 - 8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.952556.
- Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure Diabetes Care. 2005; 28:2345-2351. doi: 10.2337/diacare.28.10.2345.
- Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, Weeke P, Norgaard ML, Jørgensen CH, et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: A retrospective nationwide cohort study. Diabetologia. 2010;53(12):2546-53. doi: 10.1007/s00125-010-1906-6.
- Association AD. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020;43(Suppl.1): S111-S134. doi:10.2337/dc20-S010
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.

25. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondun N, et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results from the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*. 2018;137(4):323-334. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038.
26. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
27. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, et al. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials. *Circulation*. 2017;136(17):1643-1658. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012.
28. Kimura G. Diuretic action of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and its importance in the management of heart failure. *Circ J*. 2016;80(11):2277-2281. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0780.
29. Uthman A, Baartscheer B, Bleijlevens, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia*. 2018;61(3):722-726. doi:10.1007/s00125-017-4509-7
30. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-57. doi: 10.1056/NEJMoa1509225.
31. Marso SP, Daniels GH, Frandsen KB, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
32. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
33. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228-1239. doi: 10.1056/NEJMoa1612917.
34. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019;394(10193):121-30. doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)
35. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(9):841-851. doi: 10.1056/NEJMoa1901118.
36. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-42. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.
37. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults with Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(1):69-79. doi: 10.1001/jama.2018.18269.
38. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-26. doi: 10.1056/NEJMoa1307684.
39. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J*. 2005;149(1):168-74. doi: 10.1016/j.ahj.2004.07.005.
40. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Varney J, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents inpatients with diabetes and heart failure: Systematic review. *BMJ*. 2007;335(7618):497. doi: 10.1136/bmj.39314.620174.80.
41. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27(1):65-75. doi: 10.1093/eurheartj/ehi555
42. Murcia AM, Hennekens CH, Lamas GA, Jimenez-Navarro M, Rouleau JL, Flaker GC et al. Impact of diabetes on mortality in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Arch Intern Med*. 2004;164(20):2273-9. doi: 10.1001/archinte.164.20.2273.
43. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319-28. doi: 10.1056/NEJMoa1203858.
44. Rosenstock J, Kahn S, Johansen O, Zinman B, Espeland M, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(12):1155-1166. doi: 10.1001/jama.2019.13772.
45. Erdmann E, Spanheimer R, Charbonnel B; PROactive Study Investigators. Pioglitazone and the risk of cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes receiving concomitant treatment with nitrates, renin-angiotensin system blockers, or insulin: results from the PROactive study (PROactive 20). *J Diabetes*. 2010;2(3):212-20. doi: 10.1111/j.1753-0407.2010.00082.x.
46. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009;373(9681):2125-35. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60953-3
47. Hernandez A V., Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11(2):115-28. doi: 10.2165/11587580-000000000-00000.
48. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet*. 2007;370(9593):1129-36. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61514-1.