

Recomendaciones y uso de los hipoglucemiantes no insulínicos en los pacientes con insuficiencia cardíaca o eventos cardiovasculares

Dr.C. Esther Álvarez-Rodríguez¹✉, Dra. Marina Povar Echevarría² y Dr.C. F. Javier Martín Sánchez³

¹ Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid, España.

² Servicio de Medicina Interna, Hospital Miguel Servet. Zaragoza, España.

³ Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid, España.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 21 de enero de 2019

Aceptado: 6 de marzo de 2019

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

DM: diabetes mellitus

DPP4: inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4

GLP1: análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

HbA1c: hemoglobina glicada

IC: insuficiencia cardíaca

SGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

RESUMEN

Tanto la diabetes mellitus como la insuficiencia cardíaca son dos enfermedades que frecuentemente van de la mano. Los resultados de recientes estudios sobre disminución de mortalidad, hospitalización por insuficiencia cardíaca y aparición de eventos cardiovasculares, que han demostrado ciertos hipoglucemiantes no insulínicos, han hecho que cambien las recomendaciones en cuanto al tratamiento de la diabetes mellitus. El objetivo clásico del tratamiento de la diabetes, centrado en la reducción de la hemoglobina glicada para reducir el daño microvascular, aunque siga siendo importante, puede que haya pasado a un segundo plano, ahora que disponemos de fármacos que podrían disminuir también el daño macrovascular.

Palabras clave: Diabetes mellitus, Insuficiencia cardíaca, Enfermedades cardiovasculares, Tratamiento farmacológico

Recommendations and management of non-insulin hypoglycemic agents in patients with heart failure or cardiovascular events

ABSTRACT

Both diabetes mellitus and heart failure often go hand in hand. The results of recent studies on decreased mortality, heart failure hospitalization and the occurrence of cardiovascular events, which have shown certain non-insulin hypoglycemic agents, have brought about changes in the diabetes treatment recommendations. The classic goal of diabetes treatment, focused on reducing glycated hemoglobin to reduce microvascular damage, although still important, may have faded into the background, since we have drugs that could also reduce macrovascular damage.

Keywords: Diabetes mellitus, Heart failure, Cardiovascular diseases, Drug therapy

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) y la diabetes mellitus (DM) son dos enfermedades muy frecuentes en la población general y que, a menudo, coexisten. Se estima una prevalencia de DM en pacientes con IC entre el 30-50%¹⁻⁴. La DM se ha descrito como un factor independiente de mortalidad

✉ E Álvarez-Rodríguez
Hospital Severo Ochoa
Av. de Orellana s/n
28911 Leganés. Madrid, España.
Correo electrónico:
docenciaurgen.hsvo@salud.madrid.org

en pacientes con IC aguda o crónica^{5,6}, y se asocia con mayor riesgo de hospitalización por IC y de mortalidad por causa cardiovascular⁷. Los datos del registro de IC de la Sociedad Europea de Cardiología (*ESC-HF Long-Term Registry*)⁸ demostraron que la presencia de DM se asociaba con un incremento sustancial de la mortalidad intrahospitalaria y por cualquier causa al año, y al aumento del riesgo de reingreso por IC. Además, la DM en la IC se ha asociado a peores resultados en la caminata de 6 minutos (*walking test*), calidad de vida y clase funcional en la escala de la *New York Heart Association (NYHA)* respecto a los pacientes no diabéticos⁷.

Las principales causas de IC en los pacientes con DM son la hipertensión arterial y la enfermedad arterial coronaria, pero también un daño directo producido por la DM en el miocardio (miocardiopatía diabética)^{7,9}.

En las guías clínicas de 2016 de la Sociedad Española de Cardiología para el tratamiento de la IC no hay consideraciones especiales para los pacientes

con DM, por lo que el tratamiento farmacológico y con dispositivos es similar¹⁰; aunque el tratamiento con sacubitrilo/valsartan se asoció con mayor reducción de la hemoglobina glicada (HbA1c) respecto a enalapril¹¹. En cambio, sí es necesario tener en cuenta una serie de consideraciones en el tratamiento de la DM de los pacientes con IC, ya que algunos fármacos antidiabéticos han demostrado modificar la historia natural de la enfermedad.

El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia científica disponible hasta el momento y proponer unas indicaciones en el tratamiento del paciente diabético con IC en urgencias.

Actualmente, ¿hay alguna evidencia que pueda modificar la historia de la enfermedad?

En la elección del tratamiento de la DM tradicionalmente se ha perseguido como objetivo la reducción de la HbA1c, ya que se ha demostrado que el con-

Tabla 1. Estudios sobre seguridad cardiovascular con antidiabéticos¹⁸⁻²⁷.

Familia	Fármaco	Nombre del estudio	Año de publicación	Referencia bibliográfica
DPP4	Alogliptina	EXAMINE	2013	White WB, <i>et al.</i> ¹⁹ N Engl J Med 2013;369:1327-35.
	Saxagliptina	SAVOR	2013	Scirica B, <i>et al.</i> ¹⁸ N Engl J Med 2013;369:1317-26.
	Sitagliptina	TECOS	2015	Green JB, <i>et al.</i> ²⁰ N Engl J Med 2015;373:232-42.
GLP1	Linagliptina	CAROLINA CARMELINA	En marcha	Publicación de resultados: 2018 y 2019
	Lixisenatida	ELIXA	2015	Bentley-Lewis R, <i>et al.</i> ²¹ Am Heart J 2015;169:631-638.
GLP1	Liraglutida	LEADER	2016	Marso SP, <i>et al.</i> ²³ N Engl J Med 2016;375:311-22.
	Semaglutida	SUSTAIN-6	2016	Marso SP, <i>et al.</i> ²⁴ N Engl J Med 2016; 375:1834-44.
	Exenatida	EXSCEL	2017	Holman R, <i>et al.</i> ²² N Engl J Med 2017; 377:1228-39.
	Dulaglutida	REWIND	En marcha	Resultados preliminares: 2018 Publicación de resultados:2019
SGLT2	Empaglifozina	EMPAREG	2015	Zinman B, <i>et al.</i> ²⁵ N Engl J Med 2015;373:2117-28.
	Canaglifozina	CANVAS	2017	Neal B, <i>et al.</i> ²⁶ N Engl J Med 2017;377:644-57.
	Dapaglifozina	DECLARE DAPA-HF, DAPA-CKD	2018	Wiviott SD, <i>et al.</i> ²⁷ DOI: 10.1056/NEJMoa1812389

DPP4, inhibidores de la dipeptil-peptidasa 4; GLP1, análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; SGLT2, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

trol de la glucemia reduce las complicaciones microvasculares. No obstante, la eficacia en la prevención de las complicaciones macrovasculares, por parte de los antidiabéticos, no quedaba del todo clara, y aunque podría explicarse en parte por esa reducción de la glucemia, en base a los estudios publicados tendrían que existir otros mecanismos¹²⁻¹⁵.

Se comprobó también que fármacos como la rosiglitazona, además de disminuir la glucemia tenían un perfil positivo frente a la dislipidemia; sin embargo, demostraron un perfil perjudicial en cuanto al riesgo de infarto de miocardio, muerte de causa cardiovascular y aparición de IC¹⁶⁻¹⁷, por lo que fue retirada su comercialización. A partir de ese momento, y para evitar casos similares, la Administración de alimentos y fármacos (FDA, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), han exigido la realización de estudios que evalúen la seguridad cardiovascular de los nuevos fármacos antidiabéticos.

Estos estudios comparan cada fármaco con un placebo en un diseño de «no inferioridad» en poblaciones de alto riesgo cardiovascular, y evalúan fundamentalmente eventos cardiovasculares como el infarto de miocardio o el ictus, la muerte de causa cardiovascular o por cualquier causa, así como las hospitalizaciones por IC, y han aportado evidencias sobre la capacidad de los distintos fármacos antidiabéticos de modificar el pronóstico de la enfermedad. El estudio asociado a cada fármaco queda reflejado en la **tabla 1**.

En este sentido, los inhibidores de la dipeptidasa 4 (DPP4) que han demostrado seguridad cardiovascular son: saxagliptina, alogliptina y sitagliptina, aunque los dos primeros podrían favorecer la hospitalización por IC¹⁸⁻²⁰.

Entre los análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1), que también han demostrado seguridad cardiovascular, están la lixisenatida²¹ y la exenatida semanal²². Sin embargo, dentro de este grupo de fármacos existen otros que no sólo han demostrado «no inferioridad» sino también superioridad en ciertos aspectos. Es el caso de la liraglutida, un GLP1 que disminuye un 22% la muerte de causa cardiovascular y un 15% la muerte por cualquier causa, mientras que es neutro respecto a

Recuadro 1. Evaluación y tratamiento de la glucemia en urgencias y en hospitalización en el paciente con insuficiencia cardíaca o riesgo cardiovascular.

Paciente diabético o paciente con hiperglucemia sin diabetes previa conocida
Controles de glucemia capilar: antes de desayuno, comida y cena, o cada 6 horas si no alimentación oral.
Solicitar HbA1c (excepto si se tuviera una reciente)
Retirar antidiabéticos no insulínicos
Comenzar insulina subcutánea en pauta basal-bolo, excepto en el paciente crítico en que se utilizará en perfusión con sueroterapia, según recomendaciones ³² .
Acorde a los resultados y evolución, diseñar un plan terapéutico al alta (Recuadro 2)

Recuadro 2. Plan terapéutico al alta del paciente diabético con insuficiencia cardíaca o con riesgo cardiovascular.

Paciente con hiperglucemia sin diabetes previa conocida	
Al alta, iniciar tratamiento antidiabético según recomendaciones ³³ . En el caso de optar por antidiabéticos no insulínicos, valorar posibles contraindicaciones, riesgos y beneficios de las distintas opciones terapéuticas en paciente con IC o con riesgo CV	
En el paciente diabético, al alta, reevaluar su tratamiento	
Según control previo y actual, valorar posibles contraindicaciones y riesgos de fármacos previos, y posibles beneficios de un cambio en cuanto a IC y riesgo CV.	
Si buen control, ausencia de contraindicaciones del tratamiento previo y posible ausencia de beneficio con el cambio.	Continuar con el mismo tratamiento
Ante mal control, existencia de contraindicaciones para el tratamiento previo y/o posibles beneficios con el cambio.	Valorar un cambio de tratamiento

CV, Cardiovascular; IC, Insuficiencia cardíaca

las hospitalizaciones por IC²³, y ofrece un perfil positivo en cuanto a la insuficiencia renal, al reducir su riesgo en base a la disminución de la macroalbuminuria. O la semaglutida que parece reducir sobre todo el riesgo de ictus²⁴. Esto no ocurría con la lixisenatida ni con la exenatida semanal, por lo que no parecería entonces un efecto de clase de los GLP1.

Dentro de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), el estudio EMPAREG, realizado con empaglifozina, es el que hasta ahora ha obtenido los resultados más rotundos²⁵. La empaglifozina reduce un 38% la muerte de causa cardiovascular, un 32% la muerte por cualquier causa y un 35% la hospitalización por IC, lo que coloca a este antidiabético en una posición preferencial con respecto a los demás en este caso. Además, reduce la albuminuria lo que hace que esté especialmente indicado si existe nefropatía diabética aunque no debe utilizarse en casos de insuficiencia renal moderada o avanzada²⁸.

A la espera de la publicación de los resultados con otros SGLT2, en estudios transversales realizados sobre bases de datos poblacionales, sí parecía que la canaglifozina y dapaglifozina podrían obtener similares resultados a la empaglifozina^{26,29,30}, lo que hacía pensar en un posible efecto de clase. Sin embargo, aunque la canaglifozina parece también especialmente indicada en pacientes con insuficiencia renal²⁶, no ha obtenido resultados tan positivos como la empaglifozina en la reducción de eventos cardiovasculares y, además, conlleva un mayor riesgo de amputación en miembros inferiores.

En resumen, a raíz de los estudios de seguridad cardiovascular con antidiabéticos no insulínicos recientemente publicados, en el paciente con riesgo cardiovascular o con IC se pueden reducir los eventos y la mortalidad con empaglifozina y liraglutida ya comercializados, y se deben evitar sulfonilureas, glitazonas, saxagliptina y alogliptina.

Y en la práctica clínica en urgencias u hospitalización, o en ambas ¿qué pautas deberíamos seguir en los diabéticos con IC y en los diabéticos con riesgo cardiovascular?

En base a lo comentado anteriormente, en todo paciente diagnosticado de IC o un evento cardiovascular, debe comprobarse la cifra de glucemia y el posible antecedente de diabetes, ya que la adecuación de su tratamiento de cara al alta podría reducir los eventos adversos a corto plazo³¹. En todos los pa-

cientes diabéticos y en los que presenten glucemias por encima de 180 mg/dl, sin diabetes previa conocida, se han de aplicar todas las medidas habituales para su tratamiento durante la hospitalización: controles de glucemia capilar, determinación de HbA1c, retirar antidiabéticos no insulínicos y tratar con una pauta de insulina basal-bolo³² (**Recuadro 1**). Según sea la evolución se deberá ir trazando un plan de cara al alta desde urgencias u hospitalización, tanto en el paciente con hiperglucemia y sin diabetes previa conocida, en el que se debe valorar la necesidad de iniciar un tratamiento antidiabético al alta, como en el paciente diabético conocido en el que se debe replantear su tratamiento habitual en función de la IC y el riesgo cardiovascular³³ (**Recuadro 2**).

El desarrollo de fármacos antidiabéticos ha ido evolucionando para que, además de reducir la HbA1c, pueda aportar otras cualidades como un riesgo de hipoglucemia bajo, una reducción en el peso en lugar de una ganancia, o una disminución de los eventos cardiovasculares o del riesgo de IC (**Tabla 2**)^{16-25,34-36}.

Por esta razón es necesario prescribir el tratamiento antidiabético en función de las comorbilidades y el perfil clínico del paciente. Así, por ejemplo, en los pacientes en que prima una pérdida de peso, se puede optar por un GLP1; o para evitar la progresión de una nefropatía diabética se puede emplear la empaglifozina. Además, se abre un abanico de posibilidades para el paciente frágil en el que se precisa eludir las hipoglucemias y en el que, quizás, sea muy difícil la educación diabetológica que precisa la insulina.

Tras un episodio de IC o un evento cardiovascular, se recomienda un esquema de tratamiento de la diabetes tipo 2 que valore tres medidas: a) la retirada de los antidiabéticos que puedan favorecer la IC (pioglitazona, alogliptina, saxagliptina), b) el tratamiento con metformina, si no lo seguía ya, y si no existen contraindicaciones para su uso, y c) la adición, si fuera necesario, de empaglifozina o liraglutida, o ambas, debido a la evidencia que existe actualmente en cuanto a su beneficio (**Tabla 3**).

En cuanto a las combinaciones entre las distintas familias de antidiabéticos no insulínicos, fisiológicamente no estaría indicada la asociación de fármacos con un mismo perfil incretínico, es decir DPP4 con GLP1³³, pero tanto la metformina como los SGLT2 pueden combinarse con GLP1 o con DPP4.

Si se quiere añadir un DPP4, se prefiere la sitagliptina que no favorece la IC; mientras que la linagliptina sería la elegida en la insuficiencia renal (a la

Tabla 2. Opciones terapéuticas para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Parámetro	Insulina	Metformina	SU/GLI	Glitazonas	DPP4	SGLT2	GLP1
Reducción de HbA1c (%)	Variable	1,5-2	1,5-2	1,5	0,6-0,9	0,5-0,7	0,5-1
Riesgo de hipoglucemia	Modera- do/alto, según com- puesto	Bajo	Modera- do/alto Glicazida	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Peso	Ganancia	Pérdida leve	Ganancia	Ganancia	Neutro o pérdida leve	Pérdida	Pérdida
IC	-	-	-	Rosiglitazona Pioglitazona	Alogliptina Saxagliptina Sitagliptina	Empaglifozina Canaglifozina	Neutro
Seguridad y eficacia CV	Glargina	Sí	SU Glicazida Repaglinida	Rosiglitazona Pioglitazona	Neutro	Empaglifozina Canaglifozina	Liraglutida Semaglutida Lixisenatida
En IRC	Sí	Hasta FG 30-45 ml/min	Repaglinida hasta FG 45 ml/min	Hasta FG 60 ml/min	Linagliptina Hasta FG 30-45 ml/min	Hasta FG 30-45 ml/min	Hasta FG 30-45 ml/min
Contraindicaciones	-	FG <30 ml/min, hipoxemia	Insuficiencia hepática	Insuficiencia hepática, IC	-	ITU	Carcinoma C tiroides, NEM

CV, cardiovascular; DPP4, inhibidores de la dipeptil-peptidasa 4; FG, filtrado glomerular; GLP1, análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; HbA1c, hemoglobina glicada; IC, insuficiencia cardíaca; IRC, insuficiencia renal crónica; ITU, infección del tracto urinario; NEM, neoplasia endocrina múltiple; SGLT2, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; SU/GLIN, sulfonilureas/glinidas.

Se ha empleado un código de colores “semáforo” según la evidencia existente:

Negro: Efecto neutro, no inferioridad

Verde: Ventaja o superioridad

Naranja: Inferioridad en varios aspectos o desventaja

Rojo: Desventaja o inferioridad

Tabla 3. Tratamiento al alta de la diabetes mellitus tipo 2 tras un episodio de insuficiencia cardíaca.

Medida	Descripción
1ª Medida	Retirada de antidiabéticos que favorezcan la IC (pioglitazona, alogliptina, saxagliptina)
2ª Medida	Metformina excepto FG<30 ml/min o alguna otra contraindicación
3ª Medida	SGLT2: Empaglifozina, Canaglifozina. Contraindicada en IRC avanzada
	GLP1: Liraglutida, semaglutida. Especialmente indicadas si obesidad y contraindicadas en IRC avanzada

La metformina y los SGLT2 pueden combinarse con GLP1 o con DPP4

Si en aras del control glucémico se quiere añadir un DPP4, es preferible la sitagliptina que no favorece la IC o la linagliptina en la IRC

En pacientes con síntomas cardinales, gran insulinopenia o en HbA1c >10%, se recomienda añadir insulina en el caso de no tenerla pautada previamente

Cualquier antidiabético no insulínico puede combinarse con insulina valorando el riesgo de hipoglucemia

DPP4, inhibidores de la dipeptil-peptidasa 4; FG, filtrado glomerular; GLP1, análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; HbA1c, hemoglobina glicada; IC, insuficiencia cardíaca; IRC, insuficiencia renal crónica; SGLT2, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

espera de los resultados de su estudio de seguridad cardiovascular).

Con HbA1c muy elevadas o gran insulinopenia con síntomas cardinales, debería iniciarse insulina, aunque ésta puede combinarse con los antidiabéticos que nos ofrecen estas ventajas a nivel de mortalidad en el paciente con cardiopatía o con alto riesgo cardiovascular. En los pacientes en tratamiento con insulina, en los que se decida añadir uno de estos antidiabéticos, debe valorarse el riesgo de hipoglucemia y en algunos casos, incluso, puede ser necesaria una reducción de la dosis de insulina para evitarla.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parissis JT, Rafouli-Stergiou P, Mebazaa A, Ikonomidis I, Bistola V, Nikolaou M, *et al.* Acute heart failure in patients with diabetes mellitus: clinical characteristics and predictors of in-hospital mortality. *Int J Cardiol.* 2012;157(1):108-13.
2. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, *et al.* EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.* 2006;27(22):2725-36.
3. Greenberg BH, Abraham WT, Albert NM, Chiswell K, Clare R, Stough WG, *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.
4. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, *et al.* Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005;149(2):209-16.
5. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D, *et al.* Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trials and registry. *Am J Cardiol.* 1996;77(11):1017-20.
6. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, Follmann D, Ghali JK, Gilbert E, *et al.* The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(5):914-22.
7. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, *et al.* Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(5):853-72.
8. Targher G, Dauriz M, Laroche C, Temporelli PL, Hassanein M, Seferovic PM, *et al.* In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(1):54-65.
9. Aguirre Tejedó A, Miró O. Prevalencia de factores precipitantes de insuficiencia cardiaca aguda y su impacto pronóstico: una revisión sistemática. *Emergencias.* 2017;29(3):185-93.
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
11. Seferovic JP, Claggett B, Seidemann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, *et al.* Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):333-40.
12. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577-89.
13. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, *et al.* Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2009;373(9677):1765-72.
14. Ross S, Gerstein HC, Eikelboom J, Anand SS, Yusuf S, Paré G. Mendelian randomization analysis supports the causal role of dysglycaemia and diabetes in the risk of coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2015;36(23):1454-62.
15. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Khan H, Butterworth AS, Wormser D, *et al.* Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular dis-

- ease. *JAMA*. 2014;311(12):1225-33.
16. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med*. 2007; 356(24):2457-71.
 17. 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.
 18. Scirica B, 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.
 19. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-35.
 20. 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.
 21. Bentley-Lewis R, Aguilar D, Riddle MC, Claggett B, Díaz R, Dickstein K, et al. Rationale, design, and baseline characteristics in Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo. *Am Heart J*. 2015;169(5):631-8.
 22. 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):1228-39.
 23. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann J, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
 24. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44.
 25. 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.
 26. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
 27. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57.
 28. Cherney DZ, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, von Eynatten M, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(8):610-21.
 29. Kosiborod M, Cavender M, Norhammar A, Wilding J, Khunti K, Fu AZ, et al. Lower Rates of Hospitalization for Heart Failure and All-Cause Death in New Users of SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose Lowering Drugs-Real World Data From Six Countries and More Than 300.000 Patients. 66 Annual Scientific Session. Washington DC: American College of Cardiology; 2017.
 30. Toulis KA, Willis BH, Marshall T, Kumarendran B, Gokhale K, Ghosh S, et al. All-cause mortality in patients with diabetes under treatment with dapagliflozin: a population-based, open-cohort in THIN database. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(5):1719-25.
 31. Cuervo Pinto R, Hernández López S, Aguirre Juaristi N, Chaparro Pardo D, González Armengol JJ, Martín-Sánchez FJ. Efecto de la adecuación al alta del tratamiento antidiabético en los resultados a 90 días en los pacientes ingresados en una unidad de corta estancia. *Emergencias*. 2018;30(1):14-20.
 32. Álvarez-Rodríguez E, Agud M, Caurel Z, Gallego I, Carballo C, Juan A, et al. Recomendaciones de manejo de la diabetes, de sus complicaciones metabólicas agudas y de la hiperglucemia relacionada con corticoides en los servicios de urgencias. *Emergencias*. 2016;28(6):400-17.
 33. Cuervo R, Álvarez-Rodríguez E, González N, Artola-Menéndez S, Girbés J, Mata-Cases M, et al. Documento de consenso sobre el manejo al alta desde Urgencias del paciente diabético. *Emergencias*. 2017;29(5):343-51.
 34. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319-28.
 35. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359(15):1577-89.

36. Avogaro A, Fadini GP, Sesti G, Bonora E, Del Prato S. Continued efforts to translate diabetes cardiovascular outcome trials into clinical practice. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2016 [citado 14 Ene 2019];15(1):111. Disponible en: <https://cardiab.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12933-016-0431-4>