

MONOGRAFÍAS

Volumen 6, Número 2, Marzo 2018

Diabetes tipo 2 en prevención secundaria. Recomendaciones de tratamiento

Almudena Castro Conde y Domingo Marzal-Martín

MONOGRAFÍAS

© Copyright 2018 Sociedad Española de Cardiología

Edita la Sociedad Española de Cardiología
Edición y Administración: Elsevier España, S.L.U.
Avda. Josep Tarradellas 20-30, 08029 Barcelona
Tel. 932 000 711

Zurbano, 76, planta 4.ª, 28010 Madrid
Tel. 914 021 212

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

ELSEVIER ESPAÑA, a los efectos previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de Monografías con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

Ni Elsevier ni la Sociedad Española de Cardiología tendrán responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos (médicos), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

Miembro de la Asociación de Prensa Profesional.
Sección Ciencias de la Salud

Impreso en España.

Depósito legal: B. 23053-2013

ISSN: 2340-7352

Papel ecológico libre de cloro.
Esta publicación se imprime en papel no ácido.
This publication is printed in acid-free paper.

Diabetes tipo 2 en prevención secundaria. Recomendaciones de tratamiento

Coordinadores: *Almudena Castro Conde y Domingo Marzal-Martín*

Sumario

Introducción	1
<i>Almudena Castro Conde</i>	
Abordaje integral del paciente con diabetes mellitus tipo 2 en prevención secundaria: objetivos de control	3
<i>Iñaki Lekuona Goya y Pilar Mazón Ramos</i>	
Fármacos antihiper glucemiantes y seguridad cardiovascular	10
<i>Regina Dalmau González-Gallarza, Cristina Tejera Pérez, Olga González Albarrán y Juan José Gómez Doblás</i>	
Fármacos antihiper glucemiantes y beneficio cardiovascular	19
<i>Almudena Castro Conde y Carlos Morillas Ariño</i>	
Diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica	24
<i>José Luis Górriz, Alberto Martínez-Castelao, Juan Francisco Navarro-González y Alberto Tejedor Jorge</i>	
Recomendaciones de tratamiento de la diabetes tipo 2 en prevención secundaria	35
<i>Domingo Marzal-Martín</i>	

Esta monografía ha sido patrocinada por Novo Nordisk.

Elsevier y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos.

Introducción

Almudena Castro Conde

Servicio de Cardiología, Hospital La Paz, Madrid, España

En septiembre de 2015 se produjo el inicio del cambio del paradigma en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular (ECV). Por primera vez un fármaco antidiabético, empagliflozina, mostraba en un ensayo clínico aleatorizado reducción de mortalidad cardiovascular (CV) y de cualquier causa y, además, reducción de eventos cardiovasculares mayores¹, hospitalización por insuficiencia cardiaca y disminución de la progresión de la enfermedad renal². Lo más sorprendente fue que estos beneficios fueron independientes de la concentración de glucohemoglobina (HbA_{1c}) que los pacientes alcanzaron en el estudio.

En 2016 se publicó otro estudio en el que se observó que el tratamiento con liraglutida produjo una reducción significativa de la mortalidad CV y los eventos vasculares mayores en la misma población de pacientes³: DM2 en prevención secundaria (P2), y de nuevo estos beneficios fueron independientes de las cifras de HbA_{1c} alcanzadas. La semaglutida meses más tarde y la canagliflozina en 2017 mostraron también reducción el objetivo compuesto de muerte, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal, sin que este beneficio estuviera relacionado con la cifra de HbA_{1c}^{4,5}.

Este es el cambio del paradigma: la reducción de las complicaciones CV y la mortalidad de los pacientes con DM2 y ECV va más allá del control glucémico y parece más relacionada con el beneficio específico proporcionado con estos fármacos en el corazón, el estado hemodinámico, los riñones y la regresión de la aterosclerosis. El enfoque glucocéntrico del paciente con DM2 se desmonta y cobra más fuerza el enfoque multifactorial y sobre todo la evidencia del beneficio CV aportado por estos 4 fármacos: empagliflozina, liraglutida, semaglutida y canagliflozina.

La consecuencia de esta ruptura en el abordaje de la diabetes va más allá de lo anteriormente mencionado. Tras esta evidencia, especialistas como el cardiólogo o el nefrólogo aparecen como figuras que cobran más responsabilidad que la que anteriormente tenían en el cuidado del paciente con DM2 en P2 en el caso del cardiólogo y con enfermedad renal crónica en el del nefrólogo. A partir de ahora existe una implicación ineludible en conocer los fármacos que pueden disminuir el riesgo CV de estos pacientes, de manera más contundente incluso que otros fármacos usados hoy en P2 con menos evidencia de beneficio, y no privarles de ellos.

Se hace necesario, por lo tanto, la concienciación de diferentes especialistas sobre la necesidad de incorporar estos fármacos al arsenal terapéutico de la P2 y, más importante aún, interiorizar que entre todos debemos asumir el control y el tratamiento integral de estos pacientes trabajando de la mano: endocrinólogos, cardiólogos, nefrólogos e internistas, pero sobre todo contando con el médico de familia para lograr la continuidad asistencial tan necesaria para esta población de pacientes.

En este documento se pretende revisar los estudios de seguridad CV en DM2 y ECV publicados hasta la fecha y plantear una actualización del tratamiento basada en sus resultados y teniendo como prioridad la seguridad y la eficacia CV demostrada con cada uno de los fármacos antidiabéticos. Destaca la evidencia de que no todos los fármacos antidiabéticos son iguales, por lo que es prioritario conocer qué fármacos se debe indicar a nuestros pacientes con DM2 en P2 que ofrez-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: almudenacastroconde@icloud.com (A. Castro).

can seguridad y eficacia en reducción de complicaciones microvasculares e incuestionablemente reducción en complicaciones CV mayores.

Quedan aún muchas incógnitas por contestar:

- ¿Cuáles son los mecanismos que explican el beneficio cardiovascular producido en los estudios EMPA-REG¹ y CANVAS⁵? Tanto la empagliflozina como la canagliflozina, ambas del grupo de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), parecen ejercer este beneficio a través de la reducción de la insuficiencia cardíaca y de la progresión de la enfermedad renal.
- ¿Cuáles son los mecanismos que explican el beneficio cardiovascular producido en los estudios LEADER³ y SUSTAIN-6⁴? En este caso, la liraglutida y la semaglutida son los únicos fármacos del grupo de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) que lo han mostrado y parecen ejercer este beneficio a través de la reducción de la aterosclerosis.
- ¿Se obtendrá, por lo tanto, una sinergia con la combinación de ambos grupos farmacológicos?

A la espera de tener la respuesta a estas preguntas y de la futura publicación de ensayos en esta línea de investigación, nos queda mucho camino por recorrer, pero es incuestionable que el cambio del paradigma ya se ha producido.

■ Bibliografía

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-2128.
2. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:323-334.
3. Marso SP, Daniels GH, Brown Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-322.
4. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-1844.
5. Neal B, Perkovi B, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644-657.

Abordaje integral del paciente con diabetes mellitus tipo 2 en prevención secundaria: objetivos de control

Iñaki Lekuona Goya^a y Pilar Mazón Ramos^{b,*}

^aServicio de Cardiología, Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao, Bizkaia, España

^bServicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

El paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular (ECV) requiere un control intensivo de sus factores de riesgo (FR), ya que tiene mayor riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares mayores durante su evolución que el paciente con ECV sin DM2, un aumento del riesgo que se estima en 1,5-2 veces¹.

El esfuerzo por alcanzar objetivos de control no debe centrarse únicamente en alcanzar el objetivo de glucohemoglobina (HbA_{1c}), sino también en el control de la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), las cifras de presión arterial (PA), el peso y los hábitos de vida cardiosaludables, así como la abstención de tabaco si el paciente fuma.

En el STENO-2², se aleatorizó a 160 pacientes con DM2 y microalbuminuria persistente a recibir tratamiento intensivo multifactorial o tratamiento convencional durante 7,8 años. Se siguió a los pacientes de forma observacional durante 5,5 años. El objetivo primario a los 13,3 años de seguimiento fue el tiempo hasta la muerte por cualquier causa. La intensificación del tratamiento multifactorial de la DM2 contra la hipertensión arterial, los lípidos, la dieta y el ejercicio físico redujo en un 50% las complicaciones macrovasculares y microvasculares. Sorprendentemente, estos resultados no tuvieron relación con el control glucémico, ya que el objetivo de $HbA_{1c} < 6,5\%$ únicamente se logró en un 15% de los casos y en los grupos de control glucémico no hubo diferencias significativas en la mortalidad total en el seguimiento a los 7,8 años.

En 2016 se publicaron los resultados a largo plazo del STENO-2, con una mediana de seguimiento de 21 años³ (13 años después de acabar el estudio de 7,8 años de duración). Los pacientes que recibieron tratamiento intensivo multifactorial tenían una probabilidad de muerte un 45% menor que los pacientes que recibieron tratamiento convencional. La mediana de supervivencia de los pacientes con tratamiento intensivo fue 7,9 años mayor que la de los pacientes con tratamiento convencional. La mediana de tiempo hasta el primer evento cardiovascular fue 8,1 años mayor en los pacientes con tratamiento intensivo. Además, el riesgo de progresión a macroalbuminuria fue un 48% menor y el riesgo de aparición o progresión de la retinopatía, un 33% menor en los pacientes con tratamiento intensivo. El grupo de tratamiento intensivo logró mejores resultados a pesar de que el grupo de tratamiento convencional recibiera el mismo tratamiento intensivo durante los últimos 13 años del seguimiento observacional al acabar el estudio.

En el UKPDS, a los 10 años del seguimiento⁴, se observó que las diferencias en las complicaciones microvasculares de la DM se mantuvieron entre los grupos (tratamiento intensivo multifactorial frente a no intensivo), a pesar de que ambos grupos ya no presentaban distinciones en cuanto al control de la glucemia.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pilarmazon@yahoo.es (P. Mazón).

Todas las evidencias mostradas señalan la obligada necesidad del abordaje multifactorial del paciente diabético.

■ **Peso**

La obesidad es una enfermedad crónica progresiva con determinantes genéticos, ambientales y conductuales que resultan en un exceso de adiposidad que se asocia con aumento de la morbilidad y la mortalidad. Un enfoque basado en la evidencia para el tratamiento de la obesidad incorpora opciones de estilo de vida, médico y quirúrgico, equilibra los riesgos y beneficios, y enfatiza los resultados médicos que abordan las complicaciones de la obesidad en lugar de los objetivos estéticos. Los pacientes diabéticos adultos presentan obesidad o sobrepeso hasta en un 85% de los casos.

El impacto del sobrepeso y la obesidad en la evolución de la DM son de sobra conocidos, de ahí la importancia de evaluarlos en todos los pacientes diabéticos tanto en el momento del diagnóstico como durante su seguimiento. El índice de masa corporal (IMC) es el parámetro más utilizado; indican sobrepeso los valores > 25 y obesidad, los > 30 . Sin embargo, el IMC subestima la prevalencia de sobrepeso y obesidad cuando se estima la adiposidad corporal total⁵. El aumento de la grasa intraabdominal o visceral se relaciona mejor con la aparición de DM y otros factores de riesgo de ECV⁶. El perímetro de la cintura es una medida sencilla que predice la grasa visceral y sus cambios con la pérdida de peso. Se ha demostrado que es un marcador independiente del IMC y de otros factores de riesgo de DM2.

Se debe considerar la pérdida de peso para todo paciente con sobrepeso u obeso con prediabetes o DM2, dado que pérdidas de un 5% del peso corporal ya se asocian con beneficios cardiometabólicos⁷, y se considera óptima una pérdida de peso $\geq 7\%$.

Los estudios de intervención para disminuir el aporte calórico muestran reducciones de HbA_{1c} del 0,3 al 2,0% en adultos con DM2, así como mejora de la calidad de vida y reducción de la dosis de medicación⁷. La pérdida de peso puede alcanzarse con programas que cambien estilos de vida y consigan un déficit de 500-750 kcal/día o dietas de 1.200-1.500 kcal/día para mujeres y 1.500-1.800 kcal/día para varones, ajustados de manera individual al peso a alcanzar. Estas dietas pueden diferir en cuanto al tipo de alimentos que restringen, como el alto contenido en grasa o carbohidratos, pero son efectivas en la medida que consiguen el déficit energético necesario. Idealmente, todos estos programas o dietas deben ser individualizados y mantenerse en el tiempo para que sean efectivos.

La principal característica de la alimentación debe ser el control de la cantidad de hidratos de carbono de absorción rápida (azúcar, dulces, zumos, etc.) y la limitación de las grasas saturadas (carnes rojas, embutidos, bollería, etc.), pero sobre todo de los alimentos procesados, e incrementar la ingesta de frutas, verduras y legumbres.

Los datos del estudio Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED)⁸ rica en grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas demuestran que esta dieta disminuye la aparición de DM2 hasta un 40% sin necesidad de reducción de peso (efecto cualitativo de la dieta). Por lo tanto, el objetivo es una dieta equilibrada con los ingredientes básicos de la mediterránea (tabla 1), que consiga mantener el IMC en torno a 25.

■ **Ejercicio físico**

La actividad física es un término general, mientras que el ejercicio se entiende como una forma específica de actividad física estructurada y diseñada para mejorar la condición física. Dentro de la prevención cardiovascular, el ejercicio forma parte de las medidas higiénico dietéticas que mejoran el perfil de riesgo y previenen la aparición de ECV.

La respuesta metabólica al ejercicio del sujeto no diabético es bien conocida. Sin embargo, los cambios fisiológicos que ocurren en la persona diabética no son tan claros, dado que dependen de

Tabla 1 Características de la dieta mediterránea

- La principal fuente de hidratación es el agua
- Debe reducirse el consumo de bebidas azucaradas, edulcoradas o carbonatadas
- La recomendación sobre el consumo de alcohol debe individualizarse, aunque por lo general no debe superar los 2 vasos diarios de vino o cerveza para los varones y 1 para las mujeres
- Debe priorizarse el consumo de alimentos frescos (fruta, verdura) y evitar las comidas rápidas y los alimentos procesados
- Se recomienda el aceite de oliva virgen extra, tanto para cocinar como para aderezar
- Se recomienda el consumo de frutos secos como fuente de ácidos omega 3
- Debe moderarse el consumo de carnes rojas y priorizarse el de pescados
- Los lácteos deben consumirse desnatados
- Se recomienda que los cereales sean preferiblemente integrales
- Se debe reducir el aporte de los azúcares refinados, y los hidratos de carbono deben provenir fundamentalmente de cereales, legumbres, frutas y verduras

la concentración plasmática de insulina y el control glucémico antes de iniciar el ejercicio. Para un paciente diabético en situación de mal control metabólico, el ejercicio puede ser incluso peligroso y deteriorar aún más su situación; mientras que cuando el paciente tiene buen control metabólico, el ejercicio es beneficioso y además contribuye a la pérdida de peso y a la mejora del control de otros FRCV y de la calidad de vida. Por todo ello, los programas de ejercicio son una pieza ineludible en el tratamiento de los pacientes diabéticos. En general, se recomienda una actividad física aeróbica (caminar, nadar, montar en bicicleta, bailar, etc.) de intensidad moderada (un 50-70% de la frecuencia cardíaca máxima). La regularidad es un objetivo importante, por lo que se aconseja que abarque la mayoría de los días de la semana. Las principales guías recomiendan complementar la parte aeróbica con ejercicios de resistencia muscular con pesos ligeros, que además contribuyen a realzar la fuerza del tren superior del cuerpo.

Se ha de hacer una prescripción individualizada de ejercicio estableciendo las características generales del ejercicio aeróbico. En la prescripción del ejercicio físico, se debe tener en cuenta la intensidad, la frecuencia y la duración adaptadas a las características individuales del paciente diabético.

- Nivel de intensidad: debe establecerse entre el 60 y el 75% de lo que se denomina nivel de reserva cardíaca. El modo más simple para calcular la intensidad del ejercicio es utilizar el *Talking Test*. En este caso, se trata de un ejercicio de intensidad suficiente para que la persona que lo realiza tenga dificultad para mantener una conversación.
- Frecuencia y progresión: el ejercicio debe realizarse de forma continuada. Se recomienda al menos 5 días a la semana.
- Duración: se recomienda ejercicio aeróbico moderado un mínimo de 30 min al día al menos 5 días a la semana, o ejercicio de alta intensidad 90 min a la semana. También puede llevarse a cabo una combinación de ejercicio aeróbico y ejercicio de resistencia.

■ Tabaco

El tabaquismo es un FRCV evitable cuyo abordaje activo debería ser una prioridad en el marco de la prevención cardiovascular, y así lo recomiendan las principales guías de práctica clínica. El cese del tabaquismo es la medida más efectiva en prevención secundaria tras un evento cardiovascular. El cese debe ser total y se ha de alertar sobre el riesgo de ser fumador pasivo. Sin embargo, sigue siendo un objetivo sorprendentemente desatendido en el ámbito de la prevención primaria y secundaria del paciente diabético y no diabético. El cese tabáquico dispone de evidencia sólida acerca de sus beneficios en el desarrollo de la enfermedad macrovascular y en pacientes diabéticos, a su vez, se ha asociado con mejor control de los parámetros metabólicos y de la PA, así como con una reducción de la microalbuminuria.

Cualquier profesional sanitario involucrado en el cuidado de pacientes diabéticos debe ser capaz de realizar al menos una intervención breve para el abandono del tabaco. El consejo breve cuenta con evidencia sobre su eficacia y coste-efectividad, con un efecto dosis-respuesta, por lo que, si el paciente lo recibe en sucesivas ocasiones y de parte de distintos profesionales, las probabilidades de éxito en el cese del tabaquismo se incrementan de manera significativa. Se ha observado que una quinta parte de los diabéticos son fumadores. El tabaco aumenta de manera exponencial el riesgo cardiovascular del paciente diabético; de hecho, el paciente diabético y fumador tiene el doble de riesgo de mortalidad total y de eventos cardiovasculares mayores que el diabético no fumador⁹. Este riesgo disminuye cuando se deja de fumar. Fumar también incrementa el riesgo de complicaciones microvasculares del paciente diabético. El tabaco es, por sí mismo, un factor de riesgo que favorece la aparición de DM2.

En conclusión, la abstinencia de tabaco es fundamental, así como evitar el tabaquismo pasivo, y todos los profesionales sanitarios debemos ser capaces de hacer una intervención breve para el abandono del tabaco.

■ Lípidos

La mayoría de los pacientes con DM2 presentan alguna alteración de las concentraciones lipídicas; con frecuencia se combinan aumento de triglicéridos, reducción de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y presencia de partículas de LDL pequeñas y densas, lo que se conoce como «dislipemia diabética». Además de que se incrementa el riesgo cardiovascular, hay evidencia de que la dislipemia participa en la progresión del daño microvascular.

Los objetivos de control lipídico se centran en la concentración de cLDL, de la que se ha demostrado relación directa con el riesgo cardiovascular tanto en prevención primaria como secundaria. Desde hace años se han publicado diferentes guías y documentos de consenso de Sociedades Científicas con respecto al objetivo de LDL que deben alcanzar estos pacientes^{10,11}. Todas coincidían en la recomendación de buscar cifras de cLDL ≤ 70 mg/dl para la mayoría de estos pacientes, aunque recientemente el posicionamiento del consenso de la *American Association of Clinical Endocrinology* (AACE)¹² establece un grupo de riesgo extremo formado por los pacientes con DM2 y una ECV aterosclerótica progresiva que incluye angina inestable en pacientes que ya alcanzaron cLDL ≤ 70 mg/dl, enfermedad renal crónica (ERC) en estadios 3-4, hipercolesterolemia familiar (HF) o antecedentes de ECV prematura en varones de edad < 55 años o mujeres < 65 años, para quienes se recomienda alcanzar valores de cLDL ≤ 55 mg/dl.

Los fármacos de primera línea recomendados siguen siendo las estatinas (inhibidores de la síntesis hepática del colesterol) que, salvo contraindicación o intolerancia, deben recibir casi todos los diabéticos, a la dosis necesaria para alcanzar los objetivos propuestos. Un aspecto que ha generado cierta inquietud es el efecto «diabetógeno» de algunas estatinas en personas predispuestas, aunque esta acción negativa se ve superada por el beneficio cardiovascular; de todas formas, no hay datos de que sean perjudiciales para los pacientes con DM2 establecida. Las estatinas reducen el cLDL un 50-60%, con efecto inconstante y variable en el cHDL (que aumenta de un 4 a un 10%) y los triglicéridos (que se reducen de un 10 a un 30%). Desde hace tiempo hay evidencia en pacientes diabéticos de que, por cada 40 mg/dl de reducción del cLDL conseguido por el tratamiento con estatinas durante aproximadamente 5 años, se obtiene un descenso del 9% en la mortalidad total y de un 13% en la mortalidad cardiovascular¹³.

Si no se logran los valores de cLDL deseados con las estatinas de alta potencia a la máxima dosis tolerada, se puede agregar ezetimiba, que actúa bloqueando la absorción intestinal de colesterol. En el estudio IMPROVE-IT¹⁴ en pacientes tras un síndrome coronario agudo, agregar ezetimiba 10 mg a simvastatina 40 mg, frente a solo la estatina, mostró mayor beneficio en los diabéticos que en los no diabéticos (reducción absoluta del riesgo del objetivo primario del 5,5 frente al 0,7%; p interacción = 0,02).

En los casos en que no se consigue el control indicado, la alternativa es añadir inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina-kexina 9 (iPCSK9), que son anticuerpos monoclonales que, al evitar la degradación de los receptores de LDL de la superficie hepática (promovida por la enzima PCSK9), aumentan su disponibilidad en la membrana del hepatocito, y al captar más cLDL circulante, disminuyen su concentración plasmática entre un 40 y un 70%. En el estudio FOURIER¹⁵, que incluyó a más de 27.000 pacientes con ECV, el 40% diabéticos, se ha demostrado los mismos beneficios y seguridad con evolocumab en pacientes con y sin diabetes, no induce la aparición de nueva diabetes ni empeora el perfil glucémico. El elevado precio de estos compuestos exige la selección rigurosa de los pacientes que más vayan a beneficiarse.

A pesar de que es habitual la presencia de hipertrigliceridemia en los pacientes diabéticos, no hay una recomendación unánime en cuanto a su control, ya que diversos ensayos clínicos han fracasado en demostrar beneficio pronóstico cardiovascular cuando se reduce su concentración plasmática. Las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) aconsejan añadir fibratos si los triglicéridos superan los 200 mg/dl, mientras que la *American Diabetes Association* (ADA) lo hace si son > 1.000 mg/dl y la AACE, ante > 500 mg/dl, pero para evitar el riesgo de pancreatitis¹⁰⁻¹². Actualmente no hay disponible ningún fármaco que aumente las cifras de cHDL, con frecuencia disminuidas en estos pacientes.

■ Presión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es el FRCV más prevalente, y supera el 60% en los pacientes diabéticos. La coexistencia de diabetes e HTA multiplica el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares. El control de la PA debe ser individualizado. Las recomendaciones de las principales sociedades científicas difieren en cuanto a los objetivos de control. Así, la ESC aconseja < 140/85 mmHg, mientras que la ADA recomienda < 140/90 mmHg para los diabéticos en general, pero en los casos de más riesgo y evitando efectos adversos, se trata de alcanzar < 130/80 mmHg^{10,11}. Las recientes guías de práctica clínica de las sociedades estadounidenses son más estrictas, pues ya consideran HTA cifras > 130/80 mmHg, por lo que sitúan el objetivo de control por debajo de ese valor¹⁶.

En cambio, existen pocas diferencias en el abordaje terapéutico. Siempre deben instaurarse medidas de estilo de vida saludable y, cuando no sean suficientes o se parta de cifras de PA muy por encima del objetivo, iniciar tratamiento farmacológico. Se han retirado de la primera línea, salvo otra indicación específica, los bloqueadores beta. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) son los de elección, pero nunca combinados, sobre todo en presencia de proteinuria o albuminuria. También los antagonistas del calcio y los diuréticos están indicados en estos casos. Es muy habitual la necesidad de tratamiento combinado, incluso de inicio si la PA es > 160/100 mmHg; hay disponibles combinaciones fijas, dobles y triples que facilitan el cumplimiento terapéutico. Cuando no se consiga buen control a pesar de dosis adecuadas de una triple terapia que incluya un diurético, se considerará HTA resistente y está indicado añadir un antialdosterónico. Los tratamientos intervencionistas como la denervación renal aún no han demostrado suficiente eficacia para incorporarlos a la práctica clínica habitual.

■ Control glucémico

Hasta hace poco, la cifra recomendada para los pacientes con DM2 en prevención secundaria era $HbA_{1c} < 7\%$, con la advertencia de individualizar dependiendo del riesgo de hipoglucemias, comorbilidades, tiempo de evolución de la DM, edad y expectativa de vida. Esta recomendación se hizo antes la publicación de estudios con diferentes familias de fármacos que han demostrado seguridad general y cardiovascular sin riesgo de hipoglucemias. Por lo tanto, la recomendación actual es intentar la cifra del 6,5% siempre y cuando los fármacos utilizados para ello no produzcan hipoglucemias y tengan seguridad cardiovascular demostrada^{11,12}. En los siguientes artículos

de esta monografía se revisan las principales opciones terapéuticas para el control de la glucemia de los pacientes diabéticos con ECV.

■ Antiagregación plaquetaria

En la prevención secundaria de la enfermedad aterosclerótica, siempre se incluye el tratamiento antiagregante plaquetario por tiempo indefinido, sin ninguna diferencia para los pacientes diabéticos. En principio, el fármaco indicado es el ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas (75-162 mg/día), y en caso de contraindicación o intolerancia, se puede sustituir por clopidogrel (75 mg/día). Después de un síndrome coronario agudo o tras revascularización percutánea, la indicación de doble terapia durante un periodo determinado con AAS y un inhibidor del P2Y₁₂ no difiere de la de los pacientes no diabéticos¹¹.

En resumen, el beneficio de alcanzar un control intensivo de los factores de riesgo del paciente diabético es mayor que el de lograr solo el control de su glucemia, y este beneficio tiene una memoria metabólica que perdura.

En la figura 1 se resumen las recomendaciones de control multifactorial en la prevención secundaria del paciente con DM2.

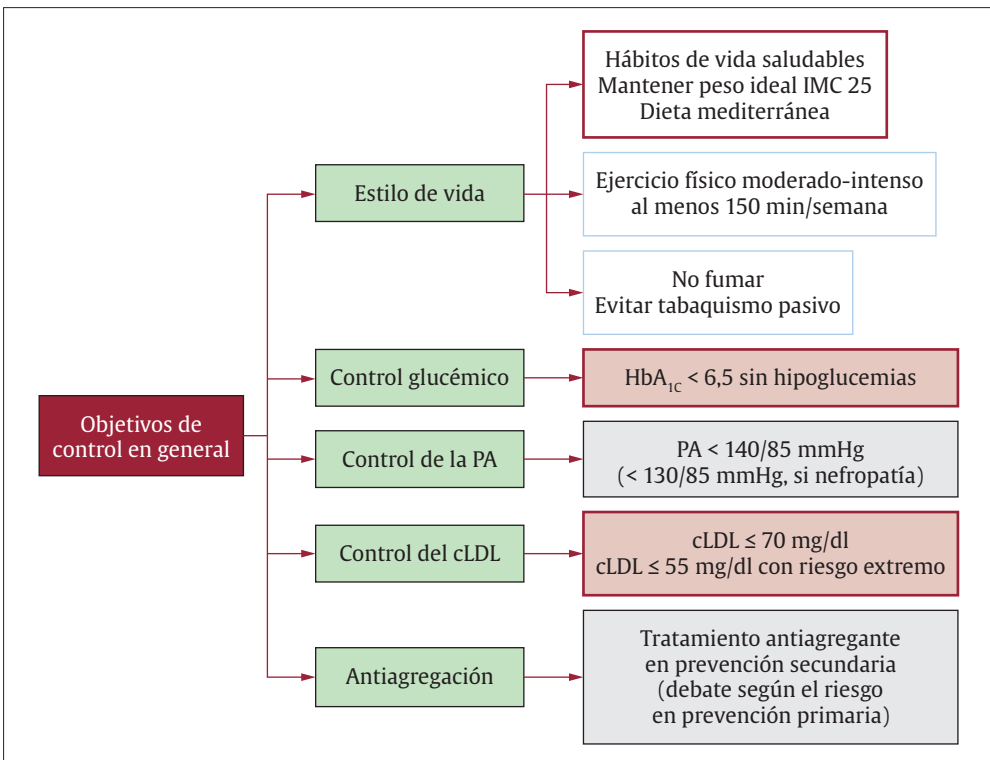


Figura 1 Riesgo extremo: angina inestable en pacientes que ya alcanzaron un cLDL < 70, enfermedad renal crónica (ERC) estadios 3-4, hipercolesterolemia familiar (HF) o historia de ECV prematura (varones menores de 55 años o mujeres menores de 65).
cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular;
HbA_{1c}: glucohemoglobina.

■ Conflicto de intereses

No se declara ninguno.

■ Bibliografía

1. Stam-Slob MC, Van der Graaf Y, De Borst GJ, et al. Effect of type 2 diabetes on recurrent major cardiovascular events for patients with symptomatic vascular disease at different locations. *Diabetes Care*. 2015;38:1528-15352.
2. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-591.
3. Gaede P, Oellgaard J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia*. 2016;59:2298-2307.
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year follow up of intensive glucose control in type 2. *N Engl J Med*. 2008;359:1565-1576.
5. Gomez-Ambrosi J, Silva C, Galofre JC, et al. Body adiposity and type 2 diabetes: increased risk with a high body fat percentage even having a normal BMI. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19:1439-1444.
6. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA*. 1998;280:1843-1848.
7. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115:1447-1463.
8. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al.; for the PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279-1990.
9. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu F. Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes: a meta-analysis and systematic review. *Circulation*. 2015;132:1795-1804.
10. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315-2381.
11. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. Standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41 Suppl 1:S1-S153.
12. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2017 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2017;23:207-238.
13. Kearney P, Blackwell L, Collins R, et al. V Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117-125.
14. Giugliano R, Cannon C, Blazing M, et al.; for the IMPROVE-IT Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with vs without diabetes: Results from the IMPROVE-IT. *Circulation*. 2017 Dec 20 [Epub ahead of print].
15. Sabatine M, Leiter L, Wiviott S, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diab Endocrinol*. 2017;5:941-950.
16. Whelton P, Carey R, Aronow W, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. 2017. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.005. Consultado 19 Feb 2018.

Fármacos antihiperglucemiantes y seguridad cardiovascular

Regina Dalmau González-Gallarza ^a, Cristina Tejera Pérez ^{b,*}, Olga González Albarrán ^c y Juan José Gómez Doblás ^d

^aServicio de Cardiología, Hospital La Paz, Madrid, España

^bServicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, Ferrol, A Coruña, España

^cServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

^dServicio de Cardiología, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España

En el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) hemos asistido durante años a la paradoja de que no solamente no obteníamos un beneficio cardiovascular (CV) al tratarla, sino que, en algunos casos, producíamos un daño al paciente por aumento de riesgo cardiovascular (RCV): episodios CV mayores, mortalidad o insuficiencia cardiaca debidos a los fármacos utilizados para el control glucémico, tanto por el efecto directo hipoglucemiante como por los efectos CV.

Desde 2008, la *Food and Drug Administration* (FDA)¹ exige el desarrollo de un ensayo clínico para evaluar la seguridad CV de los nuevos antidiabéticos, a raíz de los datos obtenidos con rosiglitazona². Para que un tratamiento pueda ser aprobado se exige que el límite superior del intervalo de confianza (IC) al 95% (de dos colas) sea inferior a 1,3 para los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE). Los ensayos cardiovasculares con los nuevos antidiabéticos se han diseñado para evaluar la eficacia y seguridad en poblaciones de alto RCV.

Por tanto, es preciso conocer el riesgo inducido por algunos antihiperglucemiantes para no prescribirlos a los pacientes con DM y ECV.

■ Biguanidas (metformina)

La metformina es la única molécula de este grupo comercializada actualmente y, junto con la pioglitazona, constituye la clase terapéutica de los fármacos insulinosensibilizantes. Disminuye la producción hepática de glucosa al inhibir la gluconeogénesis y la glucogenólisis, a la par que aumenta la síntesis intracelular de glucógeno al actuar sobre la enzima glucógeno sintetasa. En los músculos, aumenta la sensibilidad a la insulina al mejorar la captación periférica de glucosa y su utilización, ya que incrementa la capacidad de transporte de los transportadores de membrana de glucosa (GLUT). Además, retrasa la absorción intestinal de glucosa. Puede inducir una pequeña pérdida ponderal, aunque los estudios aportan datos discordantes. Al no estimular la producción endógena de insulina, no se asocian con hipoglucemias en monoterapia. La metformina es el antidiabético (AD) oral más prescrito en el mundo y se recomienda como primer escalón de tratamiento farmacológico de la DM2 en la mayoría de las guías internacionales. La preferencia por este fármaco sobre otros AD orales se basa en la larga experiencia sobre su uso, su eficacia, su tolerabilidad, su seguridad y su bajo coste.

El estudio de seguridad y eficacia cardiovascular con metformina es el UKPDS³, en el que se demostró que el tratamiento a largo plazo con metformina es seguro y se logró una reducción

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cristinatejera.mui@gmail.com (C. Tejera).

significativa de las complicaciones microvasculares y del infarto agudo de miocardio (IAM) en un pequeño grupo de pacientes con DM2 de reciente comienzo y sobrepeso u obesidad.

Los metanálisis sobre el efecto de la metformina en los eventos cardiovasculares muestran resultados discordantes con los del UKPDS sobre su efecto cardioprotector⁴. En cualquier caso, hay amplio consenso en aceptar la metformina como fármaco de primera línea para el tratamiento de la DM2. En cuanto a la insuficiencia cardiaca (IC), la metformina ha mostrado beneficio en estudios observacionales y metanálisis^{5,6}.

Los principales factores que limitan la prescripción de metformina son la tolerancia digestiva y la función renal. La acidosis láctica es una complicación rara (5 casos/100.000 pacientes/año de tratamiento), principalmente relacionada con la enfermedad renal (ER). En este sentido, la FDA ha actualizado recientemente sus recomendaciones respecto a la ficha técnica, y anuncia que la metformina puede utilizarse de manera segura en los pacientes con ER leve y algunos con ER moderada¹. El fármaco está contraindicado para tasas de filtrado glomerular (TFG) < 30 ml/min/1,73 m² y puede mantenerse con precaución y monitorizando la función renal con TFG de 30-45 ml/min/1,73 m². No se aconseja inicien la metformina los pacientes con TFG < 45 ml/min/1,73 m².

A pesar de las ampliamente reconocidas ventajas de la metformina como tratamiento antidiabético, la reciente evidencia sobre el beneficio cardiovascular de los iSGLT2 y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) ha hecho que algunos expertos^{7,8} se cuestionen si la metformina debe seguir considerándose el primer escalón de tratamiento en general, o al menos para pacientes con enfermedad cardiovascular. Cabe reseñar que el beneficio cardiovascular de los iSGLT2 y los agonistas del GLP-1 se ha demostrado frente a placebo, y en muchos casos con pautas de tratamiento combinado con metformina (el 74% de los pacientes del estudio EMPAREG⁹, el 76% en el LEADER¹⁰ y el 73% en el SUSTAIN-6¹¹), sin que pudiera establecerse una clara comparación directa entre la metformina y estos fármacos. El coste anual del tratamiento es otro aspecto que puede pesar en la elección de un fármaco de primera línea. No obstante, algunos autores consideran que el tratamiento de la DM2 no debería dirigirse excesivamente a la corrección de la hiperglucemia, sino que debería tratar de corregir las alteraciones fisiopatológicas que la favorecen, por lo cual una nueva corriente cada vez con más peso aboga por el tratamiento combinado precoz. Algunos autores defienden el papel de los agonistas del GLP-1 por encima de la metformina, ya que contrarresta la mayoría de los mecanismos fisiopatológicos que contribuyen a la hiperglucemia (figura 1) por su efecto protector de la célula beta pancreática y su beneficio cardiovascular.

■ Sulfonilureas

Las sulfonilureas (SU) son fármacos secretagogos, es decir, estimulan la producción de insulina por el páncreas. Desde la década de los setenta ha habido cierto debate sobre su seguridad cardiovascular tras los resultados del *University Group Diabetes Program* (UGDP), en el que la tolbutamida (SU de primera generación) se asoció con un incremento de la mortalidad cardiovascular¹².

En los últimos años se han publicado distintos trabajos con resultados heterogéneos. Así, en el metanálisis de Monami et al.¹³, no pareció que las SU, comparadas con otros hipoglucemiantes, aumentaran la incidencia general de eventos cardiovasculares, aunque podrían incrementar el riesgo de ictus y se asociaron con un aumento significativo de mortalidad. Únicamente el estudio ADVANCE¹⁴ demostró que la gliclazida no aumentaba las complicaciones macrovasculares y tenía un efecto nefroprotector.

Recientemente se han publicado los resultados de TOSCA-IT¹⁵, estudio pragmático diseñado para comparar en DM2 el efecto de la pioglitazona frente a las SU en pacientes con metformina en monoterapia no controlados. El objetivo primario fue muerte por todas las causas, infarto no mortal, ictus no mortal o revascularización coronaria urgente. De los 3.028 pacientes incluidos (el 11% con enfermedad cardiovascular previa), se asignó a 1.535 a pioglitazona y 1.493 a SU

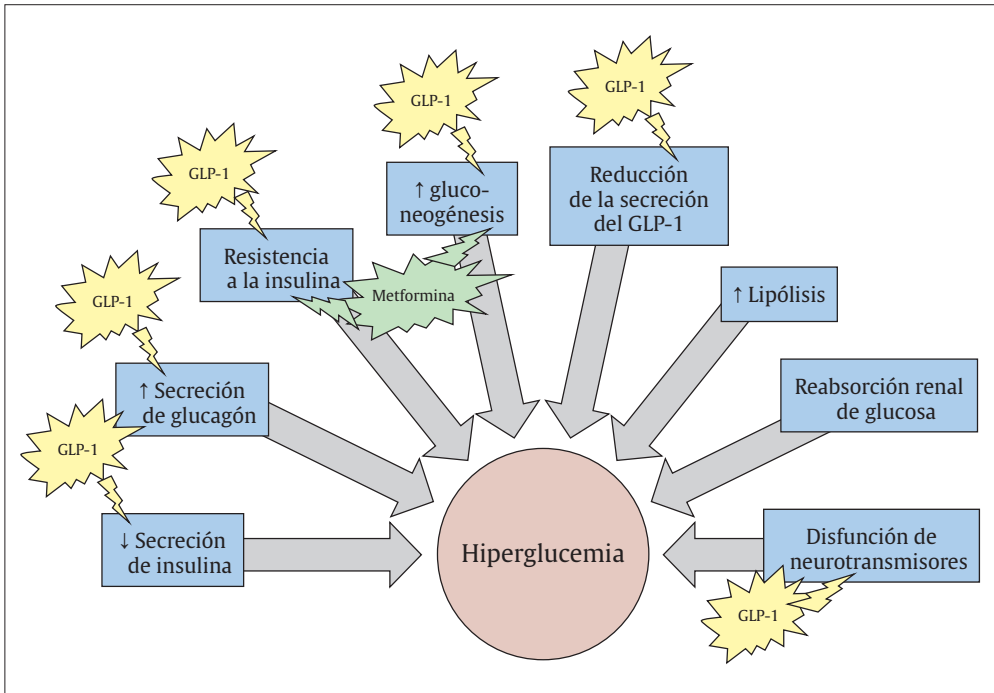


Figura 1 Fisiopatología de la hiperglucemia en diabetes mellitus tipo 2. Efectos de los agonistas del GLP-1 frente a la metformina. GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1.

(el 2% con glibenclamida, el 48% con glimepirida y el 50% con gliclazida). El estudio se interrumpió prematuramente por futilidad tras una mediana de seguimiento de 57 meses. No hubo diferencias en el objetivo primario entre los grupos (el 1,5% anual). La incidencia de hipoglucemia fue menor entre los pacientes que recibieron pioglitazona (el 10 frente al 34%; $p < 0,001$). En ambos grupos hubo una media de aumento de peso de 2 kg, y la misma proporción de eventos de IC (1%), cáncer de vejiga y fracturas.

Por lo tanto, hasta la fecha, no se ha demostrado que las SU sean beneficiosas para reducir las complicaciones macrovasculares de los pacientes con DM2 y, en ocasiones, parecen ser perjudiciales.

■ Glinidas

Las glinidas repaglinida y nateglinida ejercen su efecto hipoglucemiante aumentando la secreción de insulina y, junto con las SU, forman el grupo de los llamados secretagogos¹⁶. Al igual que estas, regulan el canal de potasio dependiente de ATP de la célula beta, pero su sitio de unión es diferente y son estructuralmente distintas. Se deben tomar antes de las comidas porque controlan la fase precoz de la secreción de insulina¹⁷. A diferencia de las SU, que reducen principalmente la glucemia basal, las glinidas reducen la posprandial. Su eficacia en monoterapia es comparable a la de las SU^{18,19}. Sus principales efectos secundarios son la ganancia ponderal y las hipoglucemias, ambos menores que con las SU²⁰.

Hasta la fecha no se ha diseñado ningún estudio para evaluar específicamente la seguridad cardiovascular de estas moléculas. No se han descrito efectos de las glinidas en los factores de

riesgo cardiovascular tradicionales^{21,22}. Sí que se ha observado disminución de lipoproteína (a) con el uso de repaglinida²² sin un correlato clínico. Se ha publicado un estudio observacional para describir los eventos cardiovasculares a los 30 días de un evento isquémico en una cohorte de 6.283 pacientes de Alberta entre 1998 y 2010²³. La media de edad de estos pacientes era de 76,1 años (el 60,7% varones). El 23,4% de los pacientes que recibieron repaglinida presentaron alguno de los *endpoints*: muerte por todas las causas, fibrilación auricular, ictus, IC o infarto agudo de miocardio (IAM). No hubo diferencias estadísticamente significativas con los pacientes que recibieron glibenclamida y gliclazida.

En el estudio NAVIGATOR²⁴, realizado en pacientes con tolerancia alterada a la glucosa y enfermedad cardiovascular establecida o factores de riesgo cardiovascular, se evaluó la eficacia de la nateglinida frente a placebo para prevenir la aparición de diabetes y eventos cardiovasculares. Se trata de un estudio multicéntrico, a doble ciego y aleatorizado con 9.306 pacientes con un seguimiento medio de 5 años. Los resultados mostraron que la nateglinida no redujo las incidencias de diabetes y eventos cardiovasculares. Sin embargo, sí se observó un incremento significativo del riesgo de hipoglucemias.

Actualmente no se dispone de evidencia suficiente que confirme la seguridad cardiovascular de las glinidas. Su asociación con hipoglucemias y su perfil cardiovascular similar al de las SU en un único estudio desaconseja su uso como primera elección.

■ Inhibidores de las alfa glucosidasas

Los inhibidores de las alfa glucosidasas acarbosa y miglitol inhiben la escisión de las grandes moléculas de hidratos de carbono en el tubo digestivo, retrasan su absorción y reducen la glucemia posprandial²⁵. Además, se ha descrito que su administración aumenta la GLP-1²⁶ y puede alterar la microbiota intestinal²⁷. El descenso medio de glucohemoglobina (HbA_{1c}) con estas moléculas es de un 0,5-0,7%²⁸. Sus principales efectos secundarios son meteorismos y diarrea.

Estos fármacos contribuyen a la reducción posprandial de los triglicéridos^{29,30}, pero no tienen efecto en los triglicéridos en ayunas, el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL)^{31,32}. Tampoco se han descrito efectos significativos en la presión arterial o el peso²⁸.

En el estudio STOP-NIDDM³³, se evaluó el riesgo cardiovascular de pacientes con tolerancia alterada a la glucosa y el riesgo de contraer DM2. Para ello, se diseñó un estudio multicéntrico en el que se aleatorizó a 1.429 pacientes a recibir acarbosa o placebo. El tiempo medio de seguimiento fue 3,3 años. En el grupo de pacientes que recibieron acarbosa, se redujo el riesgo relativo de DM un 25% y el de hipertensión, un 34% (*hazard ratio* [HR] = 0,66; reducción absoluta del riesgo del 5,3%). En este grupo también se objetivó una disminución del riesgo relativo de eventos cardiovasculares del 49% (HR = 0,51; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,28-0,95; reducción absoluta del riesgo del 2,5%) en comparación con placebo³⁴; sin embargo, el número de eventos fue pequeño y el estudio no tenía la suficiente potencia estadística.

También se ha publicado un metanálisis³⁵ en el que se describe una reducción del riesgo relativo de infarto de miocardio del 64% (HR = 0,36; IC95%, 0,16-0,80; p = 0,0120).

Recientemente se ha publicado el estudio ACE³⁶. Se trata de un ensayo clínico en población china de edad ≥ 50 años con enfermedad coronaria establecida y prediabetes. No hubo diferencias estadísticamente significativas a favor de acarbosa frente a placebo en cuanto al objetivo primario de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) de 5 puntos (muerte cardiovascular, infarto no mortal, ictus no mortal, ingreso por angina inestable, ingreso por IC): HR = 0,98 (IC95%, 0,86-1,11; p = 0,73). Sí que se objetivó en el grupo de acarbosa menor conversión de prediabetes a DM (HR = 0,82; IC95%, 0,71-0,94; p = 0,005). No hubo diferencias significativas a favor de acarbosa en los demás objetivos secundarios. El grupo de acarbosa sufrió más efectos secundarios de tipo gastrointestinal. Por lo tanto, se demuestra que la acarbosa es segura en el aspecto cardiovascular para estos pacientes.

Si bien el perfil de estos fármacos parece favorable respecto al riesgo cardiovascular, los datos disponibles son escasos. En población con prediabetes y enfermedad coronaria se han demostrado neutros.

■ Tiazolidinedionas o glitazonas

Las glitazonas activan el receptor nuclear *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR γ) y ejercen su acción a través de 4 mecanismos conocidos: mejoran la resistencia insulínica con poca o nula tendencia a producir hipoglucemia, incrementan la captación de glucosa por el músculo esquelético al regular las citocinas de los adipocitos encargados de la sensibilización a la insulina, disminuyen la producción hepática de glucosa y producen retención hidrosalina y edemas periféricos, aumento de peso e IC.

Están contraindicadas para los pacientes con IC o en riesgo de IC^{37,38}.

La Agencia Europea del Medicamento retiró del mercado europeo la rosiglitazona debido al aumento del riesgo de IAM^{2,39}. En Estados Unidos sigue en el mercado, aunque como última alternativa terapéutica. En Europa solamente se dispone de la pioglitazona.

En el estudio PROACTIVE⁴⁰ se comparó la pioglitazona con placebo en 5.238 pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida. No hubo diferencias entre ambos grupos en el objetivo primario (mortalidad por cualquier causa, revascularización coronaria, enfermedad arterial periférica, infarto de miocardio o ictus no mortal). Sin embargo, el objetivo secundario de mortalidad por cualquier causa, infarto o ictus no mortal se redujo significativamente (reducción del riesgo relativo del 16%, que corresponde a una reducción absoluta del riesgo del 13,6 al 11,6%) durante un seguimiento medio de 34,5 meses (NNT = 49). La hospitalización por IC aumentó con la pioglitazona en un 40%, equivalente a un aumento absoluto del 4,1 al 5,7% (NNH = 62). En el estudio IRIS⁴¹ se evaluó la seguridad y la eficacia de la pioglitazona en 3.876 pacientes con resistencia a la insulina y accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio en los últimos 6 meses. La pioglitazona disminuyó el objetivo primario compuesto de infarto de miocardio mortal y no mortal, ictus no mortal e IM mortal, con una reducción relativa del riesgo del 24% durante un seguimiento medio de 4,8 años, lo que equivale a una reducción absoluta del riesgo del 11,8 al 9,0% (NNT = 36)⁴¹. La pioglitazona, sin embargo, se asoció con frecuencias de edema (NNH = 9,3) y fracturas óseas (NNH = 53) significativamente mayores.

Por lo tanto, las glitazonas no están recomendadas como opción terapéutica para pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular por el riesgo de IC.

■ Inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4 (iDPP-4)

El mecanismo de acción de los iDPP-4 consiste en evitar la inactivación del GLP-1 para, de ese modo, potenciar y prolongar los efectos de la liberación endógena de esta hormona, con lo que mejora sustancialmente el control glucémico en ayunas y posprandial y sin producir hipoglucemia. Dentro de este grupo se encuentran la sitagliptina, la vildagliptina, la saxagliptina, la linagliptina y la alogliptina. Entre sus ventajas están que son fármacos con excelente tolerabilidad y no producen hipoglucemias ni aumento de peso.

Los estudios de seguridad cardiovascular con este grupo de fármacos se resumen en la tabla 1. De estos estudios, el TECOS⁴² es el de seguimiento más largo, con cifras basales de HbA_{1c} más bajas (7,2%) y un tiempo de evolución de la DM2 más largo (> 11 años). Los resultados han demostrado que, con un control glucémico similar, no se observan diferencias en ninguno de los objetivos definidos (objetivo cardiovascular principal compuesto de muerte cardiovascular, nuevo IAM, nuevo accidente cerebrovascular e ingreso por angina inestable) ni en los ingresos por IC.

La FDA ha publicado un comunicado advirtiendo de la asociación de IC con el uso de saxagliptina y alogliptina⁴³, a pesar de que en el estudio EXAMINE⁴⁴ no se encontró una diferencia significativa en el aumento de IC en el grupo de la alogliptina. Un reciente estudio con omarigliptina,

Tabla 1 Estudios de seguridad cardiovascular

IDPP4	Estudio	Publicado	Seguridad CV	Eficacia CV
Alogliptina	EXAMINE	2013	Sí	Neutro
Saxagliptina	SAVOR	2013	Sí en MACES No en IC	Neutro
Sitagliptina	TECOS	2015	Sí	Neutro
Linagliptina	CAROLINA CARMELINA	En marcha En marcha		
Vildagliptina	META-ANÁLISIS	2010	Sí	Neutro
Omarigliptina	OMARGLIPTINA	2017	Sí	Neutro

un nuevo iDDP-4 semanal, no ha demostrado diferencias en los eventos cardiovasculares ni los ingresos por IC congestiva⁴⁵. De este grupo farmacológico, está pendiente conocer los resultados del CARMELINA⁴⁶, el estudio de seguridad cardiovascular de la linagliptina.

Por lo tanto, pueden considerarse moléculas seguras en el aspecto cardiovascular, salvo la saxagliptina y la alogliptina, que pueden asociarse con IC.

■ Insulinas

Actualmente el tratamiento con insulina para la DM2 se reserva para los pacientes con clínica cardinal, HbA_{1c} muy elevada o que no han alcanzado los objetivos de control con otros tratamientos. Se dispone de varios tipos de insulina según la duración de su acción y su combinación es capaz, al menos potencialmente, de controlar la HbA_{1c} de todos los pacientes con DM2. Aparte de la necesidad de inyección subcutánea, los 2 principales inconvenientes asociados con la insulino-terapia son la ganancia ponderal y la hipoglucemia.

Es bien conocido el malestar que las hipoglucemias producen a la persona con diabetes, con consecuencias más allá del momento agudo, como necesidad de ingreso, reajustes de terapia, días laborales o escolares perdidos, accidentes de tráfico, etc. A ello hay que sumar que las hipoglucemias repetidas pueden tener impacto cardiovascular y neurológico. Una hipoglucemia grave puede causar convulsiones e incluso coma, pero si las hipoglucemias son repetidas, pueden asociarse con deterioro cognitivo. También pueden inducir arritmias e incluso eventos coronarios. Los datos disponibles⁴⁷ confirman su papel como factor de riesgo cardiovascular. Sin embargo, hay controversia sobre si es un marcador de riesgo o se debe considerarla un factor de riesgo cardiovascular como tal.

Tradicionalmente nos hemos centrado en mejorar la HbA_{1c}, pero hemos obviado que no deja de ser una media de valores. La variabilidad glucémica es una medida de dispersión que refleja las variaciones de la glucosa de modo que no solo es importante tener una HbA_{1c} adecuada, sino que esto se consiga con una variabilidad aceptable. Existen diferentes formas de medir la variabilidad glucémica y actualmente no se dispone de un método ideal, si bien la desviación estándar dentro de los datos de glucemias da una idea bastante aproximada. La variabilidad glucémica se ha asociado con más estrés oxidativo y disfunción endotelial, factores implicados en la aparición de enfermedad cardiovascular. Pero es posible que, además, la variabilidad glucémica incremente el riesgo de eventos cardiovasculares debido al aumento de las hipoglucemias graves, cada vez con más evidencia.

No hay dudas sobre que el tratamiento intensivo reduce las complicaciones microvasculares tanto en la DM1⁴⁸ como en la DM2³. En el DCCT⁴⁹ el tratamiento intensivo con insulino terapia para la DM1 se asoció con una reducción de eventos cardiovasculares.

Los ensayos clínicos de referencia en cuanto a insulina son los estudios ORIGIN⁵⁰ y DEVOTE⁵¹; este último es actualmente el estudio de referencia de insulinas y seguridad cardiovascular. La hipótesis inicial del ORIGIN era que la insulinización precoz era capaz de reducir los eventos cardiovasculares frente a no insulinizar. En este estudio se incluyó a 12.537 pacientes con DM2, tolerancia alterada a la glucosa y glucemia basal alterada que ya habían sufrido un evento cardiovascular (el 59% de los pacientes) o tenían alto riesgo cardiovascular (el 41% de los pacientes). La tasa de eventos cardiovasculares fue similar en ambas ramas, 2,94/1.000 personas/año en el grupo de glargina y 2,85/1.000 personas/año en la rama de tratamiento estándar (HR = 1,02; IC95%, 0,94-1,11). En el grupo de tratamiento con insulina, aumentaron significativamente el número y la intensidad de las hipoglucemias, así como el peso. La tasa de evolución de prediabetes a diabetes fue significativamente menor en el grupo de insulina.

Recientemente se ha publicado el estudio DEVOTE⁵¹, diseñado para evaluar la seguridad cardiovascular del degludec frente a la glargina en pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular. El degludec demostró no inferioridad frente a la glargina en cuanto a MACE de 3 puntos (mortalidad cardiovascular, ictus no mortal, infarto no mortal) (HR = 0,91; IC95%, 0,78-1,06; $p < 0,001$ para la no inferioridad). Las hipoglucemias graves fueron menos frecuentes en el grupo de degludec de manera estadísticamente significativa (HR = 0,6; IC95%, 0,48-0,76; $p < 0,001$). En el grupo de degludec también fue menos frecuente tener 2 o más hipoglucemias graves. Además hubo menos hipoglucemias graves nocturnas (HR = 0,47; IC95%, 0,31-0,73; $p < 0,001$). El número de pacientes con 1 o más hipoglucemias fue un 27% menor en el grupo del degludec.

En un análisis secundario de este estudio⁵² (DEVOTE-2) se demostró que una menor variabilidad de la glucemia en ayunas se traducía en menores tasas de hipoglucemia grave y mortalidad por cualquier causa. Otro de los análisis secundarios del DEVOTE⁵³ (DEVOTE-3) puso de relieve la relación entre las hipoglucemias graves y la mortalidad por cualquier causa; sin embargo, no aclara la naturaleza de esta relación.

Con los datos actuales, el uso de insulina no se asocia con aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes con DM2 y perfil de alto riesgo. La insulina degludec además aporta beneficios en cuanto a menor variabilidad y menos hipoglucemias.

■ Conflicto de intereses

CT ha realizado ponencias para Sanofi, Novo Nordisk, AstraZeneca, Roche, Lilly, Boehringer, MSD, Ferrer y Janssen y ha participado en ensayos clínicos financiados por Novo Nordisk, Sanofi, AstraZeneca y Pfizer. JJGD ha realizado ponencias para Novo Nordisk, Lilly-Boehringer, AstraZeneca y MSD.

■ Bibliografía

1. Drug Safety and Availability. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function [Internet]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm493244.htm>. Consultado 1 Feb 2018.
2. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-2471.
3. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-1589.
4. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:221-228.
5. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, 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;6:395-402.

6. 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;4:53-58.
7. Abdul-Ghani M, DeFronzo RA. Is it time to change the type 2 diabetes treatment paradigm? Yes! GLP-1 RAs should replace metformin in the type 2 diabetes algorithm. *Diabetes Care.* 2017;40:1121-1127.
8. Inzucchi SE. Is it time to change the type 2 diabetes treatment paradigm? No! Metformin should remain the foundation therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40:1128-1132.
9. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-2128.
10. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-322.
11. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-1844.
12. Prout TE, Knatterud GL, Meinert CL, Klimt CR. The UGDP controversy. Clinical trials versus clinical impressions. *Diabetes.* 1972;21:1035-1040.
13. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:938-953.
14. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-2572.
15. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:887-897.
16. Fuhlerdorff J, Rorsman P, Kofod H, et al. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes.* 1998;47:345-351.
17. Madsbad S, Kilhovd B, Lager I, Mustajoki P, Dejgaard A; Scandinavian Repaglinide Group. Comparison between repaglinide and glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 1-year multicentre study. *Diabet Med.* 2001;18:395-401.
18. Wolffenbuttel BH, Landgraf R. A 1-year multicenter randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes. Dutch and German Repaglinide Study Group. *Diabetes Care.* 1999;22:463-467.
19. Hollander PA, Schwartz SL, Gatlin MR, et al. Importance of early insulin secretion: comparison of nateglinide and glyburide in previously diet-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:983-988.
20. Dornhorst A. Insulintropic meglitinide analogues. *Lancet.* 2001;358:1709-1716.
21. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Crescenzi G, Fogari R. Comparison between repaglinide and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus: a one-year, randomized, double-blind assessment of metabolic parameters and cardiovascular risk factors. *Clin Ther.* 2003;25:472-484.
22. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Crescenzi G, Fogari R. Comparison of glycaemic control and cardiovascular risk profile in patients with type 2 diabetes during treatment with either repaglinide or metformin. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;60:161-169.
23. Huang Y, Abdelmoneim AS, Light P, Qiu W, Simpson SH. Comparative cardiovascular safety of insulin secretagogues following hospitalization for ischemic heart disease among type 2 diabetes patients: a cohort study. *J Diabetes Complications.* 2015;29:196-202.
24. NAVIGATOR Study Group, Holman RR, Haffner SM, et al. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2010;362:1463-1476.
25. Bischoff H. The mechanism of alpha-glucosidase inhibition in the management of diabetes. *Clin Invest Med.* 1995;18:303-311.
26. Lee EY, Kaneko S, Jutabha P, et al. Distinct action of the α -glucosidase inhibitor miglitol on SGLT3, enteroendocrine cells, and GLP-1 secretion. *J Endocrinol.* 2015;224:205-214.
27. Su B, Liu H, Li J, et al. Acarbose treatment affects the serum levels of inflammatory cytokines and the gut content of bifidobacteria in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes.* 2015;7:729-739.
28. Lam KS, Tiu SC, Tsang MW, Ip TP, Tam SC. Acarbose in NIDDM patients with poor control on conventional oral agents. A 24-week placebo-controlled study. *Diabetes Care.* 1998;21:1154-1158.
29. Leonhardt W, Hanefeld M, Fischer S, Schulze J. Efficacy of alpha-glucosidase inhibitors on lipids in NIDDM subjects with moderate hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest.* 1994;24 Suppl 3:45-49.
30. Kado S, Murakami T, Aoki A, et al. Effect of acarbose on postprandial lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1998;41:49-55.
31. Mughal MA, Memon MY, Zardari MK, Tanwani RK, Ali M. Effect of acarbose on glycemic control, serum lipids and lipoproteins in type 2 diabetes. *JPMA J Pak Med Assoc.* 2000;50:152-156.
32. Malaguarnera M, Giugno I, Ruello P, Maugeri D, Pistone G. Treatment of familial hypertriglyceridaemia with acarbose. *Diabetes Obes Metab.* 2000;2:33-38.
33. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet.* 2002;359:2072-2077.

34. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003;290:486-494.
35. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*. 2004;25:10-16.
36. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:877-886.
37. McGuire DK, Inzucchi SE. New drugs for the treatment of diabetes mellitus: part I: Thiazolidinediones and their evolving cardiovascular implications. *Circulation*. 2008;117:440-449.
38. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes--an interim analysis. *N Engl J Med*. 2007;357:28-38.
39. European Medicines Agency. Questiona and answers on the suspension of rosiglitazone-containing medicines (Avandia, Avandamet and Avaglim) EMA/CHMP/586211/2010. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2010/09/WC500097003.pdf. Consultado 1 Feb 2018.
40. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-1289.
41. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2016;374:1321-1331.
42. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232-242.
43. Drug Safety and Availability. FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin [Internet]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm486096.htm>. Consultado 1 Feb 2018.
44. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327-1335.
45. Gantz I, Chen M, Suryawanshi S, et al. A randomized, placebo-controlled study of the cardiovascular safety of the once-weekly DPP-4 inhibitor omarigliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:112.
46. Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (CARMELINA) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01897532>. Consultado 16 Feb 2018.
47. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ*. 2013;347:f4533.
48. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643-2653.
49. Lachin JM, Orchard TJ, Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. Update on cardiovascular outcomes at 30 years of the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014;37:39-43.
50. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367:319-328.
51. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:723-732.
52. Zinman B, Marso SP, Poulter NR, et al. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). *Diabetologia*. 2018;61:48-57.
53. Pieber TR, Marso SP, McGuire DK, et al. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia*. 2018;61:58-65.

Fármacos antihiper glucemiantes y beneficio cardiovascular

Almudena Castro Conde ^{a,*} y Carlos Morillas Ariño ^b

^aServicio de Cardiología, Hospital La Paz, Madrid, España

^bServicio de Endocrinología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

Los fármacos antidiabéticos con beneficio cardiovascular demostrado en los estudios aleatorizados de seguridad y eficacia cardiovascular publicados hasta la fecha son de 2 clases terapéuticas: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) (figura 1).

■ Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

Los iSGLT2 inhiben el cotransportador de modo selectivo y reversible, promueven la excreción renal de glucosa y reducen la glucemia. Al aumentar la excreción renal de glucosa, favorecen el balance energético negativo y condicionan un efecto reductor de peso, y su efecto hipoglucemiante es independiente de la insulina.

La eficacia de los iSGLT2 depende de la función renal, por lo que está reducida en pacientes con insuficiencia renal.

Hasta septiembre de 2015, cuando se publicaron los datos de estudio EMPA-REG OUTCOME¹, con ningún antidiabético se había demostrado reducción del riesgo cardiovascular. En este estudio se aleatorizó a 7.034 pacientes con DM2 de larga evolución y enfermedad cardiovascular (ECV) establecida a recibir empagliflozina o placebo. El objetivo primario fue la variable compuesta por mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio (IAM) no mortal o ictus no mortal. El estudio estaba guiado por eventos y tuvo una duración de 3,1 años.

La empagliflozina redujo de manera significativa el objetivo primario en un 14%. No hubo diferencias significativas en las tasas de IAM o de accidente cerebrovascular. En el grupo de empagliflozina, se encontró una reducción del riesgo relativo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) del 35%. También se observó una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular (38%), así como de la mortalidad total (32%) frente a placebo.

En más del 50% de los casos de reducción de la mortalidad cardiovascular, se debió a muertes atribuibles a IC. Un 68% se debió a la reducción de la muerte por fallo de bomba y un 32%, a la disminución de muertes súbitas². Por el contrario, no hubo diferencias significativas entre empagliflozina y placebo en las muertes relacionadas con eventos isquémicos ateroscleróticos.

También en el subestudio renal de EMPA-REG³ se demuestra un efecto nefroprotector de la empagliflozina en la población del estudio asignada a tratamiento activo, con una disminución del 39% en la progresión de la insuficiencia renal, y se observaron diferencias significativas en la aparición de albuminuria y necesidad de diálisis.

Posteriormente se publicó el programa CANVAS⁴ con canagliflozina, que integró los datos de 2 estudios con 10.142 individuos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y alto riesgo cardiovascular. El objetivo primario estaba compuesto por muerte cardiovascular, IAM y accidente cerebrovascular no mortal.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: almudenacastroconde@icloud.com (A. Castro).

La tasa del objetivo primario compuesto fue inferior en el grupo de canagliflozina, con una reducción del 14% frente a placebo. El riesgo de hospitalización por IC se redujo en un 33%. Los resultados renales mostraron beneficio de la canagliflozina en la progresión de la albuminuria y en un objetivo compuesto en un 40% de reducción persistente de la tasa de filtrado glomerular, la necesidad de trasplante renal y de las muertes de causa renal en un 40%.

Actualmente está en marcha el estudio DECLARE⁵ con dapagliflozina en población con DM2 y alto riesgo vascular o ECV establecida y con objetivos similares a los de los 2 estudios comentados.

A la espera de los resultados de este último estudio, se puede decir que los iSGLT2 se posicionan como un grupo farmacológico que produce reducción del riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos con ECV previa (prevención secundaria) o con muy alto riesgo cardiovascular (un tercio de los pacientes del programa CANVAS). Falta por ver si este beneficio en reducción del riesgo se produce también en prevención primaria, aunque los datos de estudios de la práctica clínica⁶ parecen confirmar estos resultados en esta población.

■ Alerta: iSGLT2 y riesgo de amputaciones

Los resultados del programa CANVAS mostraron un riesgo de amputaciones de 6,3/1.000 pacientes/año en el grupo de la canagliflozina frente a 3,4 en el grupo de placebo. Las amputaciones fueron principalmente a nivel de los dedos o metatarso. En el análisis multivariable, los factores más relacionados con la aparición de amputaciones fueron: el antecedente de una amputación, la enfermedad arterial periférica, el sexo masculino (*hazard ratio* [HR] = 2,4), la neuropatía (HR = 2,1), la HbA_{1c} > 8% y la canagliflozina.

Meses más tarde se publicaron los resultados de un estudio de práctica clínica que utilizó la base de datos *Truven Health Analytics* (Estados Unidos)⁷, cuyo objetivo era examinar la incidencia de amputación en pacientes con DM2 tratados inicialmente con iSGLT2, en este caso concreto canagliflozina, comparándolos con otros antidiabéticos no iSGLT2 durante abril de 2013 a octubre de 2016; 118.018 pacientes iniciaron tratamiento con un iSGLT2 (73.024 con canagliflozina) frente a los 226.623 que iniciaron el tratamiento con otros antidiabéticos no iSGLT2.

Se evaluó la tasa de incidencia bruta de amputación de extremidades inferiores por debajo de la rodilla (eventos cada 1.000 personas-año): HR = 1,22 con iSGLT2, HR = 1,26 con canagliflozina y HR = 1,87 con antidiabéticos no iSGLT2. Para realizar el análisis comparativo, se emparejó a los pacientes: 63.845 con canagliflozina frente a 63.845 con otros antidiabéticos no iSGLT2; resultó que la tasa de incidencia de amputación fue de 1,18 con canagliflozina y 1,12 con otros antidiabéticos.

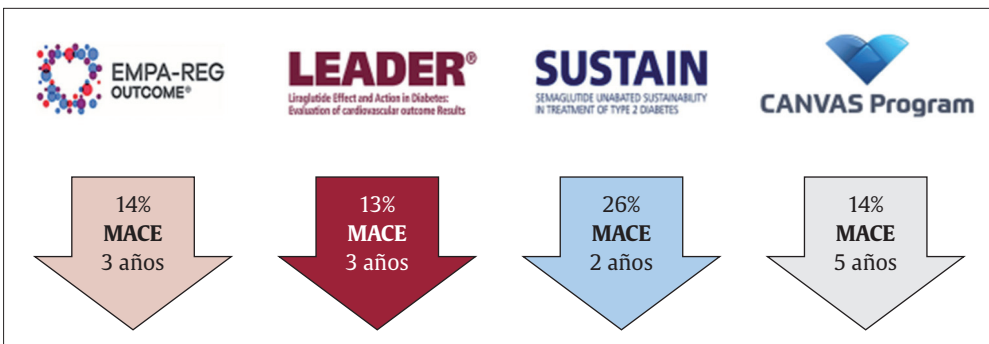


Figura 1 Estudios en los que se ha demostrado beneficio cardiovascular con el fármaco antidiabético evaluado.

ticos no iSGLT2. El resultado fue favorable a la canagliflozina (HR = 0,98; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,68-1,41).

Por lo tanto, en ese estudio no hubo un incremento del riesgo de amputaciones de extremidades inferiores asociado con la canagliflozina frente a otros antidiabéticos no iSGLT2.

Los resultados de amputación entre este estudio y los resultados del programa CANVAS difieren probablemente por los siguientes motivos⁸:

- La muestra poblacional era 10 veces mayor que la recogida en el CANVAS (10.142 individuos).
- La población con ECV era mayor en el CANVAS (65%) que en este estudio.
- La edad era < 65 años en el estudio sobre práctica clínica de la base de datos de Truven; por lo tanto, inferior a la media de edad del CANVAS.

Se ha publicado recientemente otro estudio de práctica clínica⁹, extraído de la base de datos del *US Department of Defense Military Health System* y realizado entre abril de 2013 y diciembre de 2016, con una población de 25.258 pacientes con ECV establecida y tratamiento de inicio con iSGLT2 u otros antidiabéticos. Después de 1,8 años de seguimiento, la IC y los eventos adversos cardiacos mayores fueron significativamente menos en el grupo de inicio con iSGLT2, pero a su vez las amputaciones fueron el doble que en el grupo de otros antidiabéticos. Debido al uso mayoritario de canagliflozina en la base de datos frente a otros iSGLT2, la mayoría de las amputaciones se dieron con este fármaco, pero falta potencia estadística para determinar si este efecto puede extenderse al resto de los fármacos de la clase o no.

Lo que sí parece desprenderse del estudio comparado con el de la base de datos de Truven es que las amputaciones ocurren en mayor proporción en la población con ECV establecida.

En un reciente análisis¹⁰ del número de amputaciones en el estudio EMPA-REG, no se observó un aumento en el grupo de empagliflozina.

La pregunta abierta es si el riesgo de amputación tiene que ver más con el estado hemodinámico del paciente secundario a la reducción de volumen producida por esta familia de fármacos que con la canagliflozina directamente.

Por lo tanto, es importante evaluar la historia del paciente y detectar posibles factores relacionados con la ocurrencia de amputaciones antes de prescribir canagliflozina —y parece razonable que también los demás iSGLT2— y, sobre todo, vigilar estados de reducción de volumen en estos pacientes para suspender temporalmente los fármacos hasta la resolución del cuadro.

■ Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

Los agonistas del GLP-1 conforman, junto con los iDPP4, el grupo de las incretinas. Activan el receptor de GLP-1, con lo que mejora la secreción endógena de insulina dependiente de glucosa. Además, inhiben la secreción de glucagón, enlentecen el vaciamiento gástrico, aumentan la saciedad, disminuyen el apetito y favorecen la pérdida ponderal. Tienen efectos extragluucémicos, ya que se asocian con reducción de la presión arterial, mejora de la función ventricular y endotelial, mejora de la respuesta a la isquemia cardiaca y disminución de la lipogénesis hepática, por lo que mejoran la esteatosis hepática. Por su mecanismo de acción, dependiente de que haya glucosa, se asocian con bajo riesgo de hipogluemia. Sus efectos secundarios más frecuentes son de índole gastrointestinal, fundamentalmente náuseas, vómitos y diarrea. Actualmente están disponibles agonistas de GLP-1 de administración diaria (exenatida, liraglutida, lixisenatida) y semanal (dulaglutida, exenatida LAR).

Desde la perspectiva del beneficio cardiovascular, se han publicado los resultados de los estudios esenciales de lixisenatida, liraglutida, semaglutida y exenatida LAR: ELIXA¹¹, LEADER¹², SUSTAIN-6¹³ y EXSCCEL¹⁴.

El ELIXA¹¹ fue el primer estudio de seguridad cardiovascular con arGLP-1 en publicarse. El objetivo principal compuesto del estudio fue valorar la muerte cardiovascular, el IAM no mortal,

el ictus no mortal y el ingreso por angina inestable de pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) reciente. No se observaron diferencias significativas en el objetivo principal cardiovascular compuesto. Aquellos con IC basal tenían mucho peor pronóstico en ambos grupos de tratamiento (4 veces peor).

El estudio LEADER¹² valoró el efecto de la liraglutida en 9.340 pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular. El objetivo principal fue el tiempo hasta la muerte CV, el IAM no mortal y el accidente cerebrovascular no mortal. A los 3,8 años de seguimiento de mediana, en el grupo de liraglutida el objetivo primario se redujo un 13% (número de pacientes que es necesario tratar [NNT] = 55). La reducción de la mortalidad cardiovascular fue del 22% (NNT = 79) y la de la mortalidad por todas las causas, del 15% (NNT = 71). Las tasas de los otros componentes del objetivo principal no fueron estadísticamente significativas con respecto al grupo de placebo (IAM, ictus, ingreso por IC crónica). Por lo tanto, LEADER es el primer estudio con agonistas de GLP-1 que demuestra reducción de mortalidad.

Estos resultados se corroboran con la publicación del SUSTAIN-6¹³ con semaglutida (aprobada en Europa y de próxima comercialización en España), en el que también se obtuvieron reducciones significativas del objetivo primario compuesto de muerte cardiovascular, IAM no mortal e ictus no mortal en un 26% (NNT = 43), a expensas del ictus en un 39% (NNT = 97) y de revascularización coronaria o periférica (35%). Las retinopatías fueron significativamente más frecuentes en el grupo de semaglutida, considerando que el 84% de los pacientes en este grupo ya tenía retinopatía diabética. Por el contrario, la semaglutida demostró protección frente al empeoramiento o aparición de una nefropatía, fundamentalmente a través del descenso de la macroalbuminuria.

El EXSCEL¹⁴ fue un ensayo clínico pragmático (aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego, en el que se aleatorizó a los participantes a recibir exenatida 2 mg 1 vez a la semana o placebo), diseñado para caracterizar los efectos de la exenatida semanal añadida al tratamiento habitual en los resultados cardiovasculares de 14.752 pacientes con DM2. Se estratificó a los pacientes por el antecedente de ECV (el 73% en prevención secundaria).

El objetivo principal fue el tiempo hasta la muerte cardiovascular, el IAM no mortal y el accidente cerebrovascular no mortal. En el grupo con exenatida semanal se observaron menos eventos (sin diferencias significativas) que en el grupo de placebo: el 11,4 frente al 12,2% (HR = 0,91; IC95%, 0,83-1,00; p = 0,06).

En el grupo de exenatida semanal se encontró una reducción del riesgo relativo de mortalidad por cualquier causa del 14% (el 6,9 frente al 7,9%; HR = 0,86; IC95%, 0,77-0,97; p = 0,016). Aunque hay una disminución significativa de la mortalidad por cualquier causa entre los tratados con exenatida semanal, no se puede considerar debido al diseño estadístico preespecificado de análisis jerarquizado condicional.

De los agonistas de GLP-1 con los que se han realizado estudios de seguridad cardiovascular, 2 han demostrado beneficio cardiovascular (la liraglutida y la semaglutida) y 2, neutralidad (la lixisenatida y la exenatida semanal).

Los fármacos antidiabéticos con demostrado beneficio cardiovascular (empagliflozina, canagliflozina, liraglutida y semaglutida) en los estudios aleatorizados (figura 1) han hecho que las guías de los recientes consensos de la *American Diabetes Association* y la *European Association for the Study of Diabetes* (ADA-EASD) de 2018¹⁵ y del *American College of Endocrinology* y la *American Association of Clinical Endocrinologists* (ACE/AACE)¹⁶ lo reflejen en sus recomendaciones para el tratamiento de la DM2 con ECV establecida.

■ Conflicto de intereses

AC ha realizado ponencias y asesoramiento científico para Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, Janssen, Amgen y Sanofi. CM, ponencias y asesoramiento científico para Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, Janssen, Amgen, Sanofi, AztraZeneca y Lilly.

■ Bibliografía

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128.
2. Sanjay K. Is the mortality benefit with empagliflozin in type 2 diabetes mellitus too good to be true? *Circulation*. 2016;134:94-96.
3. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323-334.
4. Neal B, Perkovi B, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-657.
5. Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE TIMI 58). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534?term=declare&rank=2>. Consultado 5 Mar 2018.
6. Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REALNordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diab Endocrinol*. 2017;5:709-717.
7. Yuan Z, DeFalso FJ, Ryan PB, et al. Risk of lower extremity amputations in people with type 2 diabetes mellitus treated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in the USA: A retrospective cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Sep 12. doi: 10.1111/dom.13115 [Epub ahead of print].
8. Carretero E. Contrapunto en la vida real al riesgo de amputación producido por la canagliflozina. Disponible en: <http://redgedaps.blogspot.com.es/2017/10/contrapunto-en-la-vida-real-al-riesgo.html>. Consultado 5 Mar 2018.
9. Udell JA, Yuan Z, Rush T, Sicignano NM, Galitz M, Rosenthal N. Cardiovascular outcomes and risks after initiation of a sodium glucose co-transporter inhibitor: results from the EASEL population-based cohort study. *Circulation*. 2017 Nov 13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031227 [Epub ahead of print].
10. Verma S, Mazer CD, Al-Omran M, et al. Cardiovascular outcomes and safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and peripheral artery disease: A subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation*. 2018;137:405-407.
11. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; for the ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:2247-2257.
12. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-322.
13. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-1844.
14. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:1228-1239.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2018 (Position Statement). *Diabetes Care*. 2018;41 Suppl 1:S1-S159.
16. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JL, et al. AACE/ACE comprehensive diabetes management. *Endocr Pract*. 2018;24:91-120.

Diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica

Jose Luis Górriz ^{a,b}, Alberto Martínez-Castelao ^{b,c}, Alberto Tejedor Jorge ^d y Juan Navarro-González ^{b,e}

^aServicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario, Universitat de València, INCLIVA, Valencia, España

^bGEENDIAB, REDinREN, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^cIDIBELL, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^dGEENDIAB, Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^eUnidad de Investigación, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

■ Importancia de estimar la función renal y la albuminuria del paciente con diabetes mellitus tipo 2

■ Valoración de la afección renal: ¿cómo?

La enfermedad renal se define como la presencia de alteraciones de la estructura o la función renal durante al menos 3 meses y con implicaciones para la salud.

El grado de la enfermedad renal crónica (ERC) y su capacidad evolutiva se estiman determinando la creatinina plasmática y la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) en ml/min/1,73 m²,

Tabla 1 Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria¹

				Categorías por albuminuria, descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria: KDIGO 2012				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mol	> 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
Categorías por TFGe, descripción e intervalo (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal o alto	> 90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			

Los colores muestran el riesgo relativo ajustado por 5 eventos (mortalidad total, mortalidad cardiovascular, insuficiencia renal tratada con diálisis o trasplante, insuficiencia renal aguda y progresión de la enfermedad renal) a partir de un metanálisis de cohortes de población general (que incluye pacientes con y sin diabetes mellitus)¹².

Riesgo: verde < amarillo < naranja < rojo.

ERC: enfermedad renal crónica; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlgorritz@senefro.org (J.L. Górriz).

que junto con el cociente albúmina/creatinina en orina (en mg/g o mg/mmol) estiman el riesgo de progresión renal. El pronóstico y la capacidad evolutiva de la afección renal están marcados por esta doble dimensión. Esta estratificación en diferentes categorías de riesgo renal es válida tanto para los pacientes con diabetes mellitus (DM) como para los no diabéticos^{1,2} (tabla 1).

Dado que la mayoría de los pacientes con DM2 reciben fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con el objetivo de conseguir mayor protección cardiaca y renal, es recomendable incluir la determinación del potasio sérico o plasmático en los controles analíticos habituales.

Ello ayuda a evaluar la función renal (mediante la TFGe), la posibilidad de progresión (albuminuria), el ajuste de dosis de algunos tratamientos hipoglucemiantes y estimar el riesgo de hiperpotasemia.

■ ¿Qué tipo de ecuación hay que utilizar para estimar el filtrado glomerular?

La estimación de la función renal se deberá realizar preferiblemente mediante la ecuación de *Chronic Kidney Disease Epidemiology* (CKD-EPI), ya que sus resultados subestiman menos que los de la *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD).

Para los pacientes con peso corporal extremo (IMC < 19 kg/m² o > 35 kg/m²) o en el caso de amputaciones de miembros, el uso de ecuaciones derivadas de la creatinina es inadecuado^{1,2}. Para la estimación de la función renal en dichos casos, se requiere calcular el aclaramiento de creatinina en orina de 24 h. No hay suficientes estudios para definir la fórmula más adecuada para los pacientes con DM y obesidad, y ello puede añadir una dificultad especial en el caso de los diabéticos con IMC > 30 kg/m², pues las ecuaciones derivadas de la creatinina subestiman en mayor o menor grado su función renal, lo que puede tener consecuencias en la prescripción y la dosificación de algunos hipoglucemiantes².

■ ¿Cuál es la mejor muestra para estimar la albuminuria?

La albuminuria se estimará mediante el cociente albúmina/creatinina en orina en una sola muestra. Cualquier muestra de orina puede ser válida, pero la muestra de primera hora de la mañana ofrece menos variabilidad⁷⁴.

■ ¿Con qué frecuencia se debe realizar la estimación de la función renal del paciente con DM2?

Creatinina y potasio sérico, TFGe y la albuminuria se realizarán⁴:

- En el momento de diagnosticarse la DM2.
- Junto con los controles habituales y, en cualquier caso, como mínimo 1 vez al año.
- Cuando vaya a iniciarse un tratamiento hipoglucemiante que pueda requerir ajuste de dosis.
- Si surge alguna complicación que pueda implicar cambios en la función renal o cualquier tipo de complicación aguda o comorbilidades o tratamientos que puedan modificar transitoriamente la función renal (p. ej., hipovolemia excesiva por diuréticos, hipotensión, vómitos, uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos, etc.)
- Ante la aparición de episodios de hipoglucemia inesperados y en ausencia de cambios en la medicación antidiabética.
- Cuando las necesidades de insulina se reducen de modo constante (< 3 meses).
- Al iniciar tratamiento con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2); después, entre el primer y el tercer mes tras el comienzo de la terapia, se debe realizar una evaluación de la función renal que debería incluir además una gasometría venosa. El seguimiento posterior será el habitual indicado en este consenso.

■ Fármacos para el tratamiento de la hiperglucemia y enfermedad renal crónica

■ Seguridad de los antidiabéticos en la ERC

La aparición de ERC durante la evolución de la DM2 causa aumento progresivo de la resistencia a la insulina⁵, que es proporcional a la reducción del filtrado glomerular (FG). La resistencia a la insulina es un fenómeno acompañante de la lesión renal, que se traduce en un estímulo proliferativo, profibrótico y proinflamatorio⁷ que afecta tanto a las células epiteliales como a las endoteliales⁸ y mesangiales y a las células inflamatorias de tipo monocito-macrófago^{9,10}.

Sin embargo, durante la insuficiencia renal crónica, la vida media de la insulina, tanto endógena como exógena, está aumentada^{11,12}. En el riñón se produce la degradación del 30-40% de la insulina disponible¹³, aunque en la DM llega a encargarse de la eliminación del 60%¹⁴. A medida que el FG se reduce, la vida media de la insulina aumenta¹⁵. Por este motivo, una dosis estándar de insulina o de un secretagogo que en un paciente ofrecen buen control de los parámetros metabólicos, en el mismo paciente puede causar hipoglucemia con el descenso del FG. La aparición de nuevas insulinas que presentan disociación gradual de sus monómeros, junto con una alta unión a albúmina, pueden minimizar el papel de su metabolización renal y probablemente una menor aparición de hipoglucemias en pacientes con ERC.

La hipoglucemia repetida es causa de deterioro de la función renal¹⁶, por lo que el principal criterio para determinar qué fármacos antidiabéticos pueden usarse cuando hay insuficiencia renal, y a qué dosis, es su efecto en la glucemia.

■ Ajuste de fármacos hipoglucemiantes según grado de función renal

Los antidiabéticos orales (ADO) se eliminan con distinto porcentaje de excreción renal. Desde un punto de vista estrictamente farmacocinético, solo requieren ajuste de dosis aquellos con más de un 70% de aclaramiento renal¹⁷. Sin embargo, las limitaciones de uso de muchos ADO afectan a fármacos cuya excreción renal no es la vía metabólica predominante¹⁷. El triple efecto de la insuficiencia renal en la resistencia a la insulina, la degradación de esta hormona y el aclaramiento del ADO o sus metabolitos son los factores que determinan las recomendaciones finales de uso de cada fármaco.

Por lo tanto, los fármacos para el tratamiento de la DM2 de pacientes con ERC deberían presentar las siguientes características:

- Que reduzcan la resistencia a insulina.
- Que reduzcan el riesgo cardiovascular o sean neutros.
- Que tengan un aclaramiento renal < 70%.
- Que no sean tóxicos en caso de acumulación, especialmente si su excreción es predominantemente renal.

En la tabla 2 se muestra el ajuste de dosis de los hipoglucemiantes aconsejado según el grado de función renal¹⁸⁻²⁰.

■ Eficacia de los antidiabéticos en la ERC

En términos de eficacia, debe diferenciarse la eficacia metabólica de la eficacia en reducción del riesgo cardiorenal.

Cuando se consideraba que la hiperglucemia era el único factor de resistencia a la insulina modificable con medicamentos, los dos términos de eficacia mencionados eran superponibles. Pero la evidencia muestra que se puede llevar a cabo un tratamiento muy eficaz del control de la

Tabla 2 Antidiabéticos y ajuste según la función renal^{1,2,18}

TFGe/fármacos	≥ 60	45-59	30-44	15-29	< 15
Insulina	Sí	Sí	Sí	Sí (reducir dois 25%)	Sí (reducir dois 50%)
Metformina	Sí	Sí	Sí, el valor indicación (50% de la dosis)		
Glinidas (repaglinida)	Sí	Sí	Sí	Sí (ajustar dosis)	Sí (ajustar dosis)
Glitazonas (pioglitazona)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Sulfonilureas (gliclazida, glimepirida) evitar glibenclamida	Sí	Sí	Sí (reducir dosis) Glipizida permitida Gliclazida precaución	No Glipizida permitida Gliclazida precaución	No Glipizida permitida Gliclazida precaución
Inhibidores de α-glucosidasa (acarbosa)	Sí	Sí	Sí		
Inhibidores de DPP4	Sí	La linagliptina no requiere ajuste de dosis. Requieren ajuste de dosis: sitagliptina, vidagliptina, saxagliptina, alogliptina.			
Inhibidores de SGLT2					
Dapagliflozina	Sí	No recomendado			
Empagliflozina	Sí	No iniciar. Si TFGe < 60 en tto., 10 mg/día			
Canagliflozina	Sí	Si TFGe < 60 en tto., 100 mg/día			
Agonistas arGLP-1					
Exenatida, lixexenatida	Sí				
Liraglutida	Sí	Sí	Sí	Sí	
Albiglutida	Sí	Sí	Sí		
Dulaglutida	Sí	Sí	Sí		

■ Indicado
 ■ Indicado con precaución o con ajuste de dosis
 ■ No recomendado

arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.

glucemia en ayunas, la glucemia posprandial y la HbA_{1c}, y sin embargo observar un aumento en el riesgo cardiorrenal (obesidad, retención hidrosalina, aumento en los requerimientos de insulina, progresión de la proteinuria o arterioesclerosis)^{21,22}.

Es evidente que los fármacos antidiabéticos no son iguales entre sí, y no solo porque su potencia metabólica sea distinta, sino porque tienen efectos muy diferentes en el riesgo cardiorrenal.

1. *Eficacia metabólica.* El único grupo de fármacos que puede ver reducida su eficacia en el control de la HbA_{1c}, la glucosa en ayunas o la glucosa posprandial es el de los iSGLT2, debido a que con la reducción de masa renal se reducen las cantidades de glucosa filtrada y glucosa reabsorbida²³. En todos los demás casos, la ERC tiende a producir aumento de los efectos metabólicos (tendencia a la hipoglucemia), ya sea por acumulación del fármaco o sus metabolitos o por aumento de la vida media de la insulina endógena o exógena. La mayoría de los fármacos cuyo uso no se recomienda en la ERC son capaces de causar hipoglucemias²⁴.
2. *Eficacia en reducción del riesgo cardiorenal.* Hay menos fármacos que hayan demostrado efectividad. Son escasos los ensayos clínicos realizados en pacientes con ERC diabética con objetivos renales. No obstante, ningún ensayo clínico de los fármacos clásicos para el control de la hiperglucemia ha demostrado beneficios más allá del control de la glucemia²⁵.

El riesgo cardiorenal está determinado por la resistencia a la insulina y por la propia lesión renal. En la DM2 con ERC, si bien es cierto que la filtración y la reabsorción de glucosa en general están reducidas, el transporte de glucosa por nefrona —«nefrona remanente»— está progresivamente incrementado. Este aumento de glucosa transportada por unidad nefronal aumenta el daño renal glucosilativo y la producción local de mediadores oxidantes, proliferativos e inflamatorios^{8,10}. El bloqueo específico del transporte de glucosa con iSGLT2 ha demostrado capacidad para reducir la resistencia a la insulina²⁶ y posee efectos beneficiosos en la presión arterial y el peso²⁷, así como en el daño endotelial mediado por monocitos-macrófagos en modelos animales de DM2, y el riesgo cardiorenal en estudios en humanos²⁸⁻³⁰.

Por lo tanto, la eficacia en la reducción del riesgo cardiorenal y el control metabólico pueden aparecer disociados en la ERC³¹.

De hecho, los únicos 2 grupos farmacológicos que han mostrado beneficio en objetivos renales combinados o en cambios en distintos grados de albuminuria han sido los iSGLT2 y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1).

■ **Justificación de uso de los iSGLT2 para obtener beneficio renal**

■ **Beneficios renales**

El estudio EMPA-REG OUTCOME³² ha mostrado beneficio de empagliflozina respecto a placebo en todos los parámetros renales (aparición o empeoramiento de nefropatía diabética o muerte cardiovascular, progresión a macroalbuminuria, duplicación de creatinina sérica, inicio de terapia de sustitución renal y en la combinación de duplicación de creatinina sérica, inicio de terapia de sustitución renal o muerte por causa renal), excepto en la aparición de microalbuminuria *de novo*. Sin embargo, ha mostrado una menor progresión de microalbuminuria a macroalbuminuria o un mayor grado de regresión de microalbuminuria a normoalbuminuria o de regresión en pacientes con macroalbuminuria^{32,33}.

De la misma manera, el programa CANVAS³⁴ (que incluye los estudios CANVAS y CANVAS-R) ha mostrado beneficio en las mismas variables renales, incluyendo además la aparición de microalbuminuria *de novo*, así como beneficios similares a los mostrados por empagliflozina en la regresión de los distintos grados de albuminuria.

■ **Beneficios para pacientes con ERC fuera de ficha técnica**

A pesar de los beneficios mostrados por estos 2 grupos de fármacos respecto a placebo, su administración según la ficha técnica queda limitada a pacientes con una TFGe > 60 ml/min/1,73 m², y se puede mantener durante la evolución del tratamiento hasta una TFGe de 45 ml/min/1,73 m². Cabe destacar que, en el estudio EMPA-REG OUTCOME³², el 25,9% de los pacientes tenían una TFGe < 60 ml/min/1,73 m² (el 22,7% en el programa CANVAS³⁴). En ambos estudios el beneficio

cardiovascular y renal se mostró igualmente en pacientes con TFGe reducidas. Una reciente publicación del estudio EMPA-REG OUTCOME confirma los beneficios de la empagliflozina en pacientes con una TFGe < 60 ml/min/1,73 m² o proteinuria³³.

Estos datos indican que, aunque los iSGLT2 no tengan indicación en la ficha técnica para el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con una TFGe < 60 ml/min/1,73 m², por su baja capacidad para conseguir un efecto glucosúrico, muestran un claro beneficio cardiovascular para pacientes con una TFGe ≥ 45 ml/min/1,73 m², y probablemente hasta 30 ml/min/1,73 m². Tanto en los estudios EMPA-REG OUTCOME como en el programa CANVAS, el porcentaje de pacientes con ERC en estadio 3b (TFGe de 30-45 ml/min/1,73 m²) era pequeño (el 8,1 y el 5,4% respectivamente). Por ello, con los datos actuales no se puede hacer una recomendación taxativa de administrar iSGLT2 en este estadio de función renal. La respuesta a dicha cuestión será posible cuando se conozcan los resultados de varios ensayos clínicos en marcha con iSGLT2 en pacientes con TFGe reducida, como el CREDENCE (*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*), que quizá puedan repercutir en la indicación según ficha técnica.

Aunque no se conocen aún los datos del estudio DECLARE (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*) en prevención primaria con dapagliflozina, el porcentaje de pacientes con albuminuria y proteinuria incluidos en dicho estudio es similar al de los estudios EMPA-REG OUTCOME y CANVAS. No obstante, los participantes con una TFGe < 60 ml/min/1,73 m² del estudio DECLARE son la mitad que en los anteriores estudios. Por ello, en pacientes con DM2 y 2 o más FRCV o antecedentes de eventos cardiovasculares, el tratamiento con iSGLT2 está especialmente indicado. Este beneficio hasta ahora demostrado con la empagliflozina y la canagliflozina hace que puedan considerarse como fármacos de elección, no solo desde el punto de vista cardiovascular, sino también desde el punto de vista renal, por su efecto beneficioso en la albuminuria y la progresión del daño renal y porque el tratamiento puede mantenerse hasta una TFGe de 45 ml/min/1,73 m². Tal beneficio es más relevante en pacientes con proteinuria³²⁻³⁵.

■ Justificación de uso de los arGLP-1

Tras los resultados de los estudios LEADER^{36,37} y SUSTAIN-6³⁸, se añaden 2 nuevos fármacos hipoglucemiantes (liraglutida y semaglutida) que han conseguido beneficios renales más allá del control glucémico en pacientes diabéticos con alto riesgo cardiovascular.

Contrariamente a los iSGLT2, la administración de liraglutida o semaglutida no se asoció con menor eficacia en la reducción de HbA_{1c} en pacientes con TFGe disminuida, por lo que en su ficha técnica actual puede administrarse hasta TFGe muy bajas (ERC grave o estadio 4), es decir, hasta 15 ml/min/1,73 m².

En el estudio LEADER, donde el 25% de los pacientes tenían TFGe < 60 ml/min/1,73 m², el tratamiento con liraglutida mostró una reducción significativa del 26% en el nuevo inicio de macroalbuminuria persistente en comparación con el placebo³⁹. No obstante, a diferencia de la empagliflozina y la canagliflozina, no obtuvo un efecto significativo en la tasa de duplicación de creatinina sérica y progresión a insuficiencia renal terminal o muerte por enfermedad renal.

Estos datos, junto con la posibilidad de administrarlo a pacientes con TFGe hasta 15 ml/min/1,73 m², supone una importantísima ventaja, ya que para estos pacientes con ERC avanzada en los que el arsenal terapéutico está muy reducido, la liraglutida es el único arGLP-1 disponible en el mercado que se asocia con beneficios cardiovasculares y renales más allá del control glucémico en pacientes con una TFGe tan reducida.

Más recientemente, el estudio SUSTAIN-6³⁸, en el que el 28% de los pacientes tenían TFGe < 60 ml/min/1,73 m², ha mostrado que la administración de otro arGLP-1, semaglutida, a pacientes con DM2 y ECV establecida, ERC o ambas se asoció con una reducción del 26% en la aparición o agravamiento de nefropatía (aparición de macroalbuminuria persistente, duplicación de creatinina sérica con TFGe < 45 ml/min/1,73 m², necesidad de terapia de sustitución renal o muerte por enfermedad renal). Igual que en el estudio LEADER, la significación estadística se consiguió a

expensas de un efecto beneficioso en la prevención de la aparición de macroalbuminuria persistente. La semaglutida no está disponible en nuestro mercado en estos momentos.

Los mecanismos de nefroprotección de estos fármacos pueden ser multifactoriales. Además de su importante efecto en la glucemia y el peso, pueden actuar mejorando la inflamación y el estrés oxidativo y conllevar un significativo efecto antiateroesclerótico. Igualmente se ha señalado cierto efecto hemodinámico por disminuir la hiperfiltración a través de una acción vasodilatadora sobre la arteriola eferente inducida por óxido nítrico^{39,40}.

Tras 2 décadas sin avances notables en el conocimiento de los mecanismos nefroprotectores en la enfermedad renal diabética, la demostración de efectos renales beneficiosos de los iSGLT2 empagliflozina y canagliflozina y de los arGLP-1 liraglutida y semaglutida representa un avance importante en la atención de esta enfermedad, que complementa la nefroprotección que ofrecen los inhibidores del SRAA.

Aunque es importante considerar el coste de estos fármacos, el beneficio en la progresión de la enfermedad renal y el efecto en la enfermedad cardiovascular pueden hacer que estos fármacos sean claramente coste-efectivos.

La indicación de los distintos fármacos hipoglucemiantes según el grado de función renal se muestra en el algoritmo de tratamiento presentado en este documento (véase el algoritmo de la p. 39).

■ Recomendaciones de tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2 en la enfermedad renal diabética

- En los estudios de riesgo cardiovascular, la metformina se ha comparado habitualmente con sulfonilureas. Las recomendaciones de uso de metformina como primer escalón en la DM2 con ERC no prestan atención a la progresión de la enfermedad cardiorenal, que va más allá de la debida a daño glucosilativo. No obstante, la metformina no se asocia con hipoglucemias y presenta un perfil cardiovascular favorable.
- La metformina es el primer fármaco que hay que utilizar. Para los pacientes con una TFGe de 45-60 ml/min/1,73 m² se reducirá la dosis a la mitad. Se suspenderá para pacientes con TFGe < 30 ml/min/1,73 m² o con TFGe < 45 ml/min/1,73 m² y factores de riesgo de acidosis láctica (hipoperfusión periférica importante —pie diabético, IC—, EPOC avanzada, hepatopatía avanzada o antecedente de acidosis láctica)¹⁹.
- Si el paciente con DM2 ya ha sufrido un evento cardiovascular o presenta 2 o más FRCV (prevención secundaria), se inicia el tratamiento con metformina (según el grado de función renal) combinada con un iSGLT2 o arGLP-1. La elección estará basada en la TFGe, las características clínicas y las preferencias del paciente, además de considerar las restricciones en la financiación (liraglutida actualmente está restringida a IMC ≥ 30, aunque su eficacia clínica sea independiente del peso). Se debería plantear a la administración la posible indicación financiada de la liraglutida para todo paciente en prevención secundaria y también para aquellos con TFGe de 15-30 ml/min/1,73 m², independientemente del IMC.
- En DM2 con albuminuria o proteinuria persistente a pesar del bloqueo del SRAA, se debe plantear la combinación de metformina con iSGLT2 (empagliflozina o canagliflozina).
- El iSGLT2 (empagliflozina o canagliflozina) se mantendrá hasta una TFGe de 45 ml/min/1,73 m².
- Para pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular, la administración de liraglutida puede plantear como alternativa al iSGLT2, o incluso como combinación.
- La liraglutida se puede mantener hasta TFGe de 15 ml/min/1,73 m².
- Se debe evitar los ADO que incrementan el peso, así como los que causan con mayor frecuencia hipoglucemias.
- Los iDPP4 presentan un perfil cardiovascular y renal neutro con muy buena tolerancia, y pueden administrarse en todos los estadios de ERC, incluso en diálisis (excepto la saxagliptina), ajustando la dosis a la TFGe. La linagliptina es el único fármaco de este grupo que no precisa ajuste de dosis en la insuficiencia renal.

- La repaglinida está contraindicada si se añade al gemfibrozilo, por la posibilidad de aumento del número de hipoglucemias si no se ajusta la dosis de repaglinida. No debe administrarse si el paciente no ingiere alimento, por el riesgo de hipoglucemia.
- La pioglitazona no requiere ajuste de dosis, pero no se recomienda para pacientes con cardiopatía por la posibilidad de efectos secundarios relacionados con la retención hidrosalina (aumento de peso, edema, agravamiento de la IC).

■ Precauciones durante el uso de iSGLT2

En algunos pacientes y determinadas circunstancias, o en presencia de algunos factores de riesgo de deterioro renal (pacientes tratados con diuréticos del asa a altas dosis, insuficiencia renal, presión arterial basal baja o tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos), los efectos hemodinámicos glomerulares de la combinación de bloqueo del SRAA e iSGLT2 pueden asociarse con deterioro de la función renal⁴². No suele ocurrir en más de un 1-4% de los casos y en la mayoría, el deterioro renal es leve. En cualquier caso, es importante conocer la posibilidad de que esta complicación se produzca y prevenirla en pacientes de riesgo.

Para prevenir la aparición de deterioro renal, y con la finalidad de detectar y corregir situaciones de riesgo, en la tabla 3 se muestra una serie de recomendaciones antes de iniciar un tratamiento con iSGLT⁴³.

En la figura 1 se muestra el algoritmo para el abordaje del paciente que va a iniciar tratamiento con iSGLT2 para prevenir la aparición de hipotensión arterial o deterioro renal⁴³.

En conclusión, la valoración de la afección renal de los pacientes con DM2 mediante la TFGe y la albuminuria ayudará a estimar el riesgo cardiovascular y la progresión renal. Igualmente ayudará al ajuste de dosis y a establecer la indicación de algunos fármacos hipoglucemiantes. Esta valoración de la afección renal deberá realizarse, además de en los controles analíticos rutinarios, cuando surjan complicaciones que puedan implicar cambios en la función renal y modificación de dosis de fármacos hipoglucemiantes. En la DM2 con TFGe reducida, se ha demostrado que tanto los iSGLT2 como los arGLP-1 tienen un papel nefroprotector más allá de su eficacia metabólica para el control de la glucemia. Quedamos a la espera de resultados de ensayos clínicos con iSGLT2 que en breve podrán confirmar dichos beneficios en pacientes con TFGe reducida e impliquen cambios en la indicación en ficha técnica. El algoritmo presentado supone un nuevo cambio en el paradigma del abordaje del paciente con diabetes mellitus en prevención secundaria y pacientes con ERC, considerando los beneficios más allá de la glucemia como objetivo prioritario. Se propone un primer abordaje en el tratamiento de la DM y la ERC en prevención secundaria basado en la TFGe y un abordaje integral del riesgo cardiorrenal.

Tabla 3 iSGLT2 e hipotensión arterial-deterioro renal: precauciones

- Considere el estado volémico (hipervolémico-normovolémico-hipovolémico)
- Considere la presión arterial (hipertenso, normotenso/hipertenso controlado/hipotenso)
- Informe acerca de la posibilidad de que la PA se reduzca 3 mmHg (2-6 mmHg, síncope/hipotensión ortostática)
- Es posible que se requiera reducción del tratamiento antihipertensivo previo o incluso suspender fármacos. Realice el ajuste de antihipertensivos si se precisa
- Mayor precaución con los ancianos o si toman diuréticos del asa (altas dosis)
- Disminuya la dosis de diuréticos o suspéndalos si no son necesarios
- Aconseje la automedición de la presión arterial en domicilio, especialmente si toman antihipertensivos
- Monitoree la presión arterial más a menudo en las primeras semanas de tratamiento, especialmente a pacientes con HbA_{1c} basal muy alta

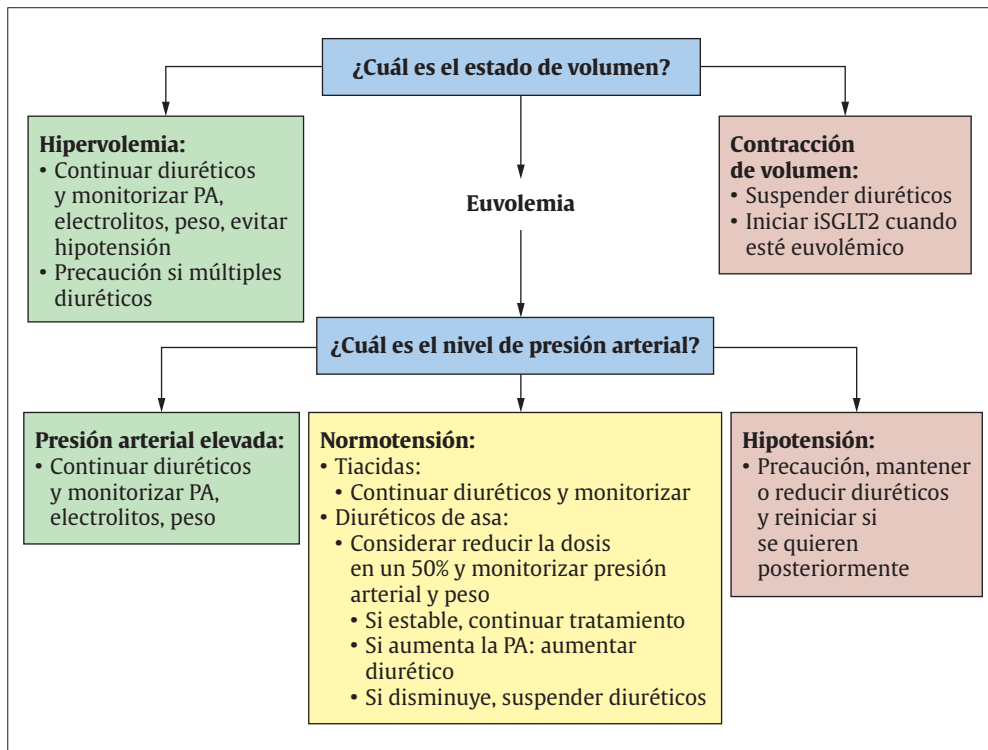


Figura 1 Propuesta de tratamiento concomitante con diuréticos cuando un paciente con alto riesgo y DM2 inicia un iSGLT2 (modificada de Cherney, 2016; con permiso de Wolters Kluwer Health Inc.). Los recuadros verdes representan escenarios en los que el profesional, por lo general, puede proceder al inicio del tratamiento con iSGLT2 para pacientes ambulatorios estables con DM2. Los cuadros rojos representan escenarios en los que el médico no debe iniciar los iSGLT2, dado el potencial de natriuresis perjudicial y efectos hemodinámicos en estos entornos. Los recuadros amarillos representan escenarios en los que el médico puede proceder con precaución al inicio de los iSGLT2 y controlar la presencia de natriuresis y el efecto hemodinámico. La monitorización clínica se realizará mediante el control de la PA, función renal, electrolitos y la respuesta al tratamiento con el peso dentro de las primeras 2 semanas. DM2: diabetes mellitus tipo 2; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; PA: presión arterial.

■ Conflicto de intereses

JLG ha realizado ponencias para Boehringer Ingelheim, Lilly, AstraZeneca, Janssen, Novo Nordisk, Esteve y Novartis. AMC ha sido ponente en conferencias y cursos para Abbvie, Amgen, Boehringer Ingelheim, GSK, Novartis, Roche y Shire, y ha recibido financiación por participar en investigaciones para Abbvie, Amgen y Roche. ATJ ha asesorado a Otsuka, AstraZeneca y Boehringer Ingelheim. JNG ha realizado conferencias y consultorías para Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Esteve, Genzyme, Janssen, Novartis, Sanofi, Servier, Shire y Vifor/Fresenius-Renal Pharma.

■ Bibliografía

1. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:S6-S150.

2. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, et al. Documento de consenso 2014 para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014;34:243-262.
3. Witte EC, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Bakker SJ, de Jong PE, Gansevoort R. First morning voids are more reliable than spot urine samples to assess microalbuminuria. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:436-443.
4. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care*. 2017;40 Suppl 1: S105-S119.
5. De Cosmo S, Menzaghi C, Prudente S, Trischitta V. Role of insulin resistance in kidney dysfunction: insights into the mechanism and epidemiological evidence. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:29-36.
6. Akalin N, Koroglu M, Harmankaya O, Akay H, Kumbasar B. Comparison of insulin resistance in the various stages of chronic kidney disease and inflammation. *Renal Fail*. 2015;37:237-240.
7. Rask-Madsen C, Kahn CR. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:2052-2059.
8. Jauregui A, Mintz DH, Mundel P, Fornoni A. Role of altered insulin signaling pathways in the pathogenesis of podocyte malfunction and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009;18:539-445.
9. Terami N, Ogawa D, Tachibana H, et al. Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice. *PLoS One*. 2014;9:e100777.
10. Mohamed AK, Bierhaus A, Schiekofer S, Tritschler H, Ziegler R, Nawroth PP. The role of oxidative stress and NF-kappaB activation in late diabetic complications. *BioFactors (Oxford, England)*. 1999;10:157-167.
11. Arem R. Hypoglycemia associated with renal failure. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1989;18:103-121.
12. Iglesias P, Diez JJ. Insulin therapy in renal disease. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10:811-823.
13. Rabkin R, Ryan MP, Duckworth WC. The renal metabolism of insulin. *Diabetologia*. 1984;27:351-357.
14. Nolte MSKJ. *Pancreatic Hormones & Antidiabetic Drugs*. 9.^a ed. Lange; 2007.
15. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kovesdy CP. Evaluation and management of diabetic and non-diabetic hypoglycemia in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:8-15.
16. Lee YL, Chen BK, Lin KD, et al. The impact of severe hypoglycemia on renal impairment in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;108:448-455.
17. Abe M, Okada K, Soma M. Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: metabolism and clinical practice. *Current Drug Metab*. 2011;12:57-69.
18. Clinical Practice Guideline on management of diabetes and CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:ii-ii142.
19. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E. Consensus document on treatment of type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease. *Nefrología*. 2014;34:34-45.
20. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Sola E, et al. A propósito de las discrepancias entre documentos de consenso, guías de práctica clínica y normativa legal en el tratamiento de la diabetes tipo 2. *Nefrología*. 2012;32:419-426.
21. Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diab Endocrinol*. 2015;3:43-51.
22. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;339:b4731.
23. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation*. 2016;134:752-772.
24. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kovesdy CP. Evaluation and management of diabetic and non-diabetic hypoglycemia in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:8-15.
25. Górriz JL, Nieto J, Navarro-González JF, Molina P, Martínez-Castelao A, Pallardó LM. Nephroprotection by hypoglycemic agents: do we have supporting data? *J Clin Med*. 2015 Oct 23;4:1866-1889.
26. Wilding JP, Woo V, Soler NG, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013;138 Suppl 1:S27-38.
27. Gilbert RE. Sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors: potential for renoprotection beyond blood glucose lowering? *Kidney Int*. 2014;86:693-700.
28. Terasaki M, Hiromura M, Mori Y, et al. Amelioration of hyperglycemia with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor prevents macrophage-driven atherosclerosis through macrophage foam cell formation suppression in type 1 and type 2 diabetic mice. *PLoS One*. 2015;10:e0143396.
29. De Nicola L, Gabbai FB, Liberti ME, Saggiocca A, Conte G, Minutolo R. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy: targeting the renal tubule in diabetes. *Am J Kidney Dis*. 2014;64:16-24.
30. Sonesson C, Johansson PA, Johansson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:37.
31. Li Y, Xie D, Qin X, et al. Metabolic syndrome, but not insulin resistance, is associated with an increased risk of renal function decline. *Clin Nutr*. 2015;34:269-275.
32. Wanner C, Inzucchi S, Lachin JM, Fitchett D, Von Eynatten M, Matheus M; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323-334.

33. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, 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;5:610-621.
34. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644-657.
35. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes, established cardiovascular disease and chronic kidney disease. *Circulation.* 2018;137:119-129.
36. Marso SP, Daniels GH, Brown Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-322.
37. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al.; LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:839-848.
38. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-1844.
39. Muskiet MHA, Tonneijck L, Smits MM, et al. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:605-662.
40. Wanner C. Diabetic kidney disease in 2017: A new era in therapeutics for diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14:78-80.
41. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA.* 2010;303:1410-1418.
42. Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8:330-339.
43. Cherney DZ, Udell JA. Use of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the hands of cardiologists: with great power comes great responsibility. *Circulation.* 2016;134:1915-1917.

Recomendaciones de tratamiento de la diabetes tipo 2 en prevención secundaria

Domingo Marzal-Martín

*Servicio de Cardiología, Hospital Virgen del Mar, Madrid, España
Director de Innovación y Estrategia Médica Digital, Sanitas*

■ Justificación del algoritmo

El algoritmo de tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en prevención secundaria es una iniciativa del Grupo de Trabajo de Diabetes y Obesidad de la Sociedad Española de Cardiología en colaboración con el Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Diabética de la Sociedad Española de Nefrología, que nace de la necesidad de definir un posicionamiento específico para este grupo de pacientes. El documento ha sido desarrollado por un grupo multidisciplinario de especialistas en cardiología, endocrinología y nefrología y aporta una visión amplia y el mayor grado de consenso posible.

El algoritmo tiene en consideración aspectos diferenciales pronósticos y de manejo del paciente con DM2 en prevención secundaria. La enfermedad cardiovascular (ECV) se asocia con peor pronóstico para el paciente con DM2, incrementa el riesgo de muerte y complicaciones cardiovasculares como la insuficiencia cardíaca (IC). Asimismo, en este tipo de pacientes, recientes estudios de seguridad cardiovascular han mostrado una reducción de eventos cardiovasculares de manera segura con ciertos fármacos hipoglucemiantes, más allá de la eficacia en el control glucémico reduciendo la concentración de HbA_{1c}.

El enfoque terapéutico del algoritmo, basado en el control multifactorial de los pacientes con DM2, establece 2 fases para la selección del tratamiento antidiabético; una primera que incluye la recomendación de fármacos que se asocian con beneficio cardiovascular: metformina, iSGLT2 y arGLP-1, priorizados según la función renal del paciente, y una segunda fase cuyo objetivo es optimizar el control glucémico.

La recomendación de metformina se basa en los resultados del estudio UKPDS, que mostró una reducción segura de las complicaciones microvasculares y el riesgo de infarto de miocardio (IM) en el subgrupo de pacientes con DM2 de reciente comienzo con sobrepeso u obesidad¹. Asimismo, la metformina ha mostrado una mejoría del pronóstico en pacientes con IC² y goza de amplio consenso para su elección como fármaco de primera línea en el tratamiento de la DM2^{3,4}. La metformina⁵ está contraindicada para pacientes con TFGe < 30 ml/min/1,73 m² y no debería iniciarse con TFGe < 45 ml/min/1,73 m², aunque podría mantenerse con precaución monitorizando la función renal de pacientes con TFGe en 30-45 ml/min/1,73 m².

Los iSGLT2 empagliflozina y canagliflozina se recomiendan con base en los resultados del estudio EMPA-REG OUTCOME⁶ y el programa CANVAS⁷ respectivamente. En pacientes con DM2 y ECV establecida, la empagliflozina mostró una reducción del objetivo primario, variable compuesta por mortalidad cardiovascular, IM no mortal o ictus no mortal (el 10,5 frente al 12,1%; HR = 0,86; p = 0,04). Asimismo, redujo el riesgo de muerte CV un 38%, la hospitalización por IC un 35% y la mortalidad total un 32%. En el estudio, que incluyó a pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovas-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: domingo.marzal@gmail.com (D. Marzal).

Tratamiento de la DM2 en Prevención Secundaria



DM2: diabetes mellitus tipo 2; P2^a: Prevención secundaria; FG: filtrado glomerular; MET: metformina; arGLPI: agonistas del receptor del péptido similar a glucagón tipo I; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; iDPP-4: inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4.

* No iniciar. Si mantener Empagliflozina 10 mg o Canagliflozina 100 mg.

** No iniciar. Si mantener metformina.

*** La asociación de fármacos debe ser más precoz y más intensiva cuando el control glucémico sea peor.

cular, el 65,6% con historia de ECV, la canagliflozina mostró una reducción del objetivo primario de muerte cardiovascular, IM no mortal o ictus no mortal (26,9 frente a 31,5/1.000 pacientes/año; HR = 0,86; p = 0,02), sin diferencias significativas en cada uno de los componentes de este evento primario, incluida la mortalidad cardiovascular (HR = 0,87; IC95%, 0,72-1,06). Asimismo, la canagliflozina redujo el riesgo de hospitalización por IC un 33%, sin reducción significativa de la mortalidad total (HR = 0,87; IC95%, 0,74-1,01)⁷. Los iSGLT2 empagliflozina y canagliflozina, según ficha técnica, se pueden mantener para pacientes con TFGe hasta 45 ml/min/1,73 m².

La liraglutida es el único arGLP-1 comercializado en España que ha mostrado beneficio cardiovascular en un estudio que incluyó a pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular; se redujeron el evento primario, el tiempo hasta la muerte cardiovascular y los IM no mortales o ACV no mortales (el 13,0 frente al 14,9%; HR = 0,87; p = 0,01)⁸. El beneficio se relacionó con una reducción de la mortalidad cardiovascular (el 8,2 frente al 9,6%; HR = 0,78; p = 0,007) y la mortalidad por todas las causas (HR = 0,85; p = 0,02). En el estudio LEADER, el 25% de los pacientes tenían TFGe < 60 ml/min/1,73 m² y, a diferencia de los iSGLT2, la liraglutida no se asoció con menor eficacia en reducción de la HbA_{1c} de los pacientes con disminución del FG, por lo que según su ficha técnica actual⁸ puede administrarse hasta TFGe de 15 ml/min/1,73 m².

Una vez recomendado el uso de fármacos hipoglucemiantes que mejoran el pronóstico cardiovascular, se debe plantear la valoración del control glucémico del paciente: cuando no sea óptimo, se recomienda añadir un iSGLT2 o un arGLP-1, ajustados a la función renal, si no se hubieran combinado ya. Asimismo, hay que plantearse agregar inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4 (iDPP-4) o insulina, que han mostrado seguridad cardiovascular, si fuera necesario. Esta combinación de fármacos debe ser más precoz y más intensiva cuando el control glucémico sea peor, es decir, HbA_{1c} > 8%. Un aspecto importante es considerar la bidireccionalidad de las recomendaciones, de modo que para los pacientes con control glucémico adecuado puede plantearse la retirada de algunos de los fármacos hipoglucemiantes, especialmente aquellos con menor beneficio pronóstico.

Los iDDP-4 han mostrado un efecto cardiovascular neutro y pueden administrarse en todos los grados de enfermedad renal, incluso a pacientes en diálisis, excepto saxagliptina, ajustando la dosis a la TFGe. La linagliptina es el único fármaco de este grupo que no precisa un ajuste de dosis en la insuficiencia renal. La *Food and Drugs Administration* (FDA) ha publicado un comunicado advirtiendo de la asociación de la IC con el uso de saxagliptina y alogliptina⁹, a pesar de que en el estudio EXAMINE no se encontró una diferencia significativa en el aumento de IC en el grupo de alogliptina¹⁰. El uso de insulina, especialmente glargina y degludec, no se asocia con un incremento del riesgo cardiovascular de los pacientes con DM2 y alto riesgo^{11,12}. La insulina degludec se asocia con menos hipoglucemias graves y variabilidad glucémica¹².

■ Conflicto de intereses

No declara ninguno.

■ Bibliografía

1. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1565-1576.
2. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, 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;6:395-402.
3. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2018 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2018;24:91-120.
4. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41 Suppl 1:S13-S27.

5. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm493244.htm>. Consultado 5 Mar 2018.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-2128.
7. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644-657.
8. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-322.
9. FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm486096.htm>. Consultado 5 Mar 2018.
10. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:1327-1335.
11. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367:319-328.
12. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:723-732.

Con la colaboración de

