



Cardiology Reviews

Dr. Ángel Cequier



Editions
medikline®

Autores



Dr. Ángel Cequier Fillat

Profesor Titular. Universidad de Barcelona
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Bellvitge. IDIBELL
L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona
Presidente de la Sociedad Española de Cardiología

Dra. Almudena Castro Conde

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Dr. Vicente Arrarte Esteban

Coordinador Unidad Rehabilitación Cardíaca
Servicio de Cardiología
Hospital General Universitario de Alicante

Índice



Prefacio

Dr. Ángel Cequier

01

Artículo de Revisión · pág.5

**Diabetes y enfermedad cardiovascular.
Nuevas evidencias para los cardiólogos.**

Dra. Almudena Castro Conde

02

Artículos de la bibliografía internacional comentados · pág.31

Dr. Vicente Arrarte Esteban

Editions
medikline[®]

Travessera de gracia 83
08006 Barcelona
España



Cardiology Reviews. Una serie de monografías de revisión para actualizar la práctica de la asistencia cardiovascular.



Dr. Ángel Cequier

Ángel Cequier
 Profesor Titular. Universidad de Barcelona
 Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Bellvitge. IDIBELL
 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona
 Presidente de la Sociedad Española de Cardiología

Es un verdadero placer dar la bienvenida a un nuevo tipo de publicación científica que puede ayudar a una rápida actualización de la práctica clínica en determinados escenarios de las enfermedades cardiovasculares. **Cardiology Reviews** tiene por objetivo ofrecer a los profesionales que están interesados en las enfermedades cardiovasculares una serie de monografías que, analizando la evidencia científica más reciente, trasladen una serie de recomendaciones de clara utilidad clínica en la práctica diaria.

Cada número de esta nueva revista está dirigido a una temática cardiovascular concreta. La evidencia clínica más reciente es analizada por excelentes expertos que la concretan en una serie de recomendaciones que permiten una fácil actualización de la práctica asistencial. Adicionalmente, cada número incluye una revisión de los 8-10 artículos recientes más relevantes, comentados por líderes de opinión y que aportan una información adicional, más precisa y completa sobre la temática a las que está dirigida la monografía.

El presente número está dedicado a la diabetes y la enfermedad cardiovascular. La diabetes es uno de los principales factores de riesgo para su desarrollo cuya presencia confiere a los pacientes con enfermedad cardiovascular ya establecida un marcado peor pronóstico. En esta monografía se describe el abordaje multifactorial necesario en la diabetes, las características e indicaciones de los diferentes antidiabéticos conocidos y un análisis detallado de una serie de nuevos fármacos que, con un impacto pronóstico muy favorable sobre la evolución de la enfermedad cardiovascular, se están expandiendo en estos últimos años. Los cardiólogos o los profesionales dedicados a asistencia cardiovascular deben conocer en profundidad sus características y tener la capacidad para identificar los grupos de pacientes que más se pueden beneficiar de su indicación. La monografía también evalúa el impacto de la diabetes en la enfermedad renal, en los pacientes con insuficiencia cardíaca, su relación con la obesidad, el papel de los inhibidores PCSK9 en su manejo lipídico y el escenario actual del COVID-19 y la diabetes.

Esperamos que esta primera monografía de **Cardiology Reviews** pueda servir para ayudar a mejorar la asistencia cardiovascular a este complejo grupo de pacientes.

01

Artículo de Revisión

Diabetes y enfermedad cardiovascular.
 Nuevas evidencias para los cardiólogos.

Almudena Castro Conde¹, Regina Dalmau González-Gallarza¹, M.^a Rosa Fernández Olmo², Xavier Garcí-Moll Marimon³, Juan José Gómez Doblas⁴, Juan José Gorgojo⁵, Jose Luis Gorriaz Teruel⁶, Domingo Marzal Martín⁷, Pilar Mazón Ramos⁸, Carlos Morillas Ariño⁹, Juan Carlos Obaya Rebolgar¹⁰, M.^a José Soler Romeo¹¹, Raquel Campuzano Ruiz¹², Ana Cebrián Cuenca¹³, David León Jiménez¹⁴ y Vicente Arrarte Esteban¹⁵

1. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.
2. Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario de Jaén.
3. Servicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
4. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.
5. Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Fundación Alcorcón.
6. Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia.
7. Servicio de Cardiología. Hospital Virgen del Mar. Madrid.
8. Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela.
9. Servicio de Endocrinología. Hospital Doctor Peset. Valencia.
10. Centro de Salud La Chopera. Alcobendas. Madrid.
11. Servicio de Nefrología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.
12. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón.
13. Centro de Salud Cartagena Casco Antiguo. Cartagena, Murcia.
14. Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.
15. Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario de Alicante.

1. Introducción

La diabetes tipo 2 (DM2) aumenta el riesgo de muerte y de complicaciones cardiovasculares, insuficiencia cardíaca (IC) y enfermedad renal (ER) en todos los pacientes, pero este riesgo es sin duda mayor en los pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular (CV). Por tanto, es imprescindible actuar en fases tempranas del diagnóstico

incidiendo de manera intensiva sobre el estilo de vida y prescribiendo el tratamiento que haya demostrado disminuir estas complicaciones.

Tras los resultados de los estudios de seguridad CV de los últimos años, motivados por los requerimientos de la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA), sabemos que todos los antidiabéticos (AD) no son iguales no solo por su efecto hipoglucemiante, sino también por su perfil de seguridad.

El llamado riesgo inducido de los AD hace referencia al riesgo de producir efectos adversos en el paciente, como los anteriormente mencionados, cuando se toman estos fármacos. Por tanto, lo primero que se debe hacer es identificar cuáles son esos AD que en el paciente con enfermedad cardiovascular (ECV) pueden producir un daño asociado.

También sabemos que existen AD con seguridad CV demostrada en pacientes con ECV o alto riesgo CV, por lo que su prescripción no se asociará a complicaciones CV.

Pero más allá de la eficacia de estos fármacos en reducir la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y de la seguridad CV, en la actualidad disponemos de grupos de fármacos hipoglucemiantes que además aportan una reducción en la morbimortalidad CV.

Por tanto, es conveniente revisar estos grupos de fármacos y plantear una actualización del tratamiento del paciente con DM2 de alto o muy alto riesgo CV, basada en los resultados de los mismos y teniendo como prioridad la seguridad y eficacia CV que cada uno de los fármacos AD haya demostrado.

Es necesario insistir en la necesidad de que los cardiólogos se impliquen en el tratamiento integral del paciente con DM2 y que lo vean como un tratamiento para mejorar la evolución clínica de estos pacientes, disminuyendo los eventos tromboembólicos, previniendo la aparición de IC, reduciendo las hospitalizaciones por esta, y reduciendo la carga de fibrilación auricular y la mortalidad CV.



2. Abordaje multifactorial

El paciente con DM2 requiere un control intensivo de sus factores de riesgo, ya que tiene mayor riesgo de complicaciones CV graves a lo largo de su evolución.

El esfuerzo por alcanzar objetivos de control no debe centrarse únicamente en la cifra de HbA_{1c}, sino también en el control del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL), la presión arterial (PA), peso y hábitos de vida.

En el estudio STENO-2¹ se observó que la intensificación del tratamiento multifactorial sobre la hipertensión arterial, lípidos, dieta y ejercicio físico en pacientes con DM2 redujo en un 50% las complicaciones macrovasculares y microvasculares. Sorprendentemente, estos resultados no tuvieron que ver con el control glucémico, ya que el objetivo de HbA_{1c} < 6,5% únicamente se logró en un 15% de los casos y no hubo diferencias significativas en la mortalidad total en el seguimiento a 7,8 años para los grupos de control glucémico. En 2016 se publicaron los resultados del STENO-2 con una mediana de seguimiento de 21 años² (13 años después de acabar el estudio, de 7,8 años de duración). Los pacientes que recibieron tratamiento intensivo multifactorial tuvieron una probabilidad de muerte un 45% más baja que los 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 episodio CV fue 8,1 años mayor en los pacientes con tratamiento intensivo. Además, el riesgo de progresión a macroalbuminuria fue un 48% más bajo y el riesgo de aparición o progresión de la retinopatía fue un 33% más bajo en los pacientes con tratamiento intensivo. El grupo de tratamiento intensivo logró mejores resultados a pesar de que el grupo de tratamiento convencional recibió el mismo tratamiento intensivo durante los 13 últimos años del seguimiento observacional al acabar el estudio.

Tras 10 años del seguimiento³, en el estudio UKPDS se observó que las diferencias en las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus (DM) se mantuvieron entre los grupos (tratamiento intensivo multifactorial vs. no intensivo), a pesar de que ambos grupos ya no presentaban distinciones en cuanto al control de la glucemia.

Tabla 1. Objetivos de control en la DM2 del paciente con ECV o muy alto riesgo CV

Tabaco	No fumar
Ejercicio	> 150 minutos aeróbico/ semana + ejercicios de fuerza 2 veces/semana
A1C	6,5% sin hipoglucemias individualizar
Peso	< 25 IMC
LDL	< 55 mg/dL o 50% del LDL basal
PA	< 130/80

2.1. Peso

La obesidad es una enfermedad crónica progresiva con determinantes genéticos, ambientales y conductuales que resultan en exceso de adiposidad asociada con un aumento en la morbilidad y la mortalidad. Un enfoque basado en la evidencia para el tratamiento de la obesidad incorpora opciones de estilo de vida, médicas y quirúrgicas, equilibra los riesgos y beneficios, y enfatiza los resultados médicos que abordan las complicaciones de la obesidad en lugar de los objetivos estéticos. Se debe considerar la pérdida de peso en todos los pacientes con sobrepeso y obesos con prediabetes o DM2, dado que pérdidas de un 5% del peso corporal se asocian ya con beneficios cardiometabólicos. Los datos del estudio PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea)⁴ demuestran que la dieta mediterránea disminuye la aparición de DM2 hasta un 40% sin necesidad de reducción de peso (efecto cualitativo de la dieta). Para perder peso son necesarias dietas con restricción calórica, ya sean bajas en hidratos de carbono, bajas en grasas con restricción de hi-

dratos de carbono o la dieta mediterránea adaptada a las necesidades calóricas de cada paciente. La principal característica de la alimentación debe ser el control en 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.

2.2. Ejercicio físico

Se ha de realizar una prescripción individualizada de ejercicio estableciendo las características generales del ejercicio aeróbico:

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

2.3. Tabaco

Se ha observado que una quinta parte de los diabéticos son fumadores.

El tabaco aumenta de forma exponencial el riesgo CV en el paciente diabético:

- El paciente diabético y fumador tiene doble riesgo de mortalidad total y de eventos CV mayores que el paciente diabético no fumador.

- Este riesgo disminuye cuando se deja de fumar.
- Fumar también incrementa el riesgo de complicaciones microvasculares en el paciente diabético.

El tabaco es, por sí mismo, un factor de riesgo que favorece la aparición de DM2.

2.4. Lípidos

Según las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología⁵, los pacientes con DM de muy alto riesgo CV (1A) o con ECV (1B) deben alcanzar objetivos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) < 55 mg/dl o una reducción del 50% respecto al cLDL basal. En aquellos pacientes con un segundo evento CV en los dos primeros años (no necesariamente del mismo tipo) podrían considerarse objetivos de cLDL < 40 mg/dl (IIb, B). En cuanto al tratamiento, son de elección las estatinas de alta intensidad o la más alta dosis tolerada (I, A), añadiendo ezetimiba (I, B) y posteriormente usar inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) (I, A) en el caso de no conseguirse los objetivos.

En cuanto al tratamiento de las dislipemias, recientemente se ha publicado el ensayo REDUCE-IT⁶, un ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico en el que se han analizado 8.179 pacientes con ECV o DM (57,8%) más otro factor de riesgo CV, con niveles de cLDL entre 40 y 100 mg/dl y niveles de triglicéridos entre 150 y 500 mg/dl. En el brazo de intervención se trató a los pacientes con 4 g/día de ácido eicosapentaenoico, observándose una reducción del 19,7% del nivel de triglicéridos respecto al placebo (p < 0,0001), un aumento del 6,6% del cLDL (5,0 mg por decilitro [0,13 mmol por litro]) menor con el icosapent etílico que con el placebo (P < 0,001), lo cual se tradujo en una reducción del riesgo relativo del objetivo primario (muerte CV, infarto agudo de miocardio [IAM], ictus, revascularización coronaria o angina inestable) del 25% (intervalo de confianza [IC] 95%: 0,68-0,83; p < 0,001), con un aumento de las hospitalizaciones por fibrilación auricular (3,1 vs. 2,1%; p = 0,004) en el brazo de intervención.



2.5. Presión arterial

El control de la PA debe ser individualizado. Las recomendaciones varían en torno a un objetivo de < 140/85 mmHg en las guías europeas y < 130/80 mmHg en las americanas, recomendando en todas < 130/80 mmHg en pacientes con diabetes tipo 1 (DM1), jóvenes con DM2, con albuminuria o retinopatía y otros grupos específicos. En los pacientes frágiles o con otras comorbilidades se recomienda ser menos estricto. Los fármacos recomendados en primera línea son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA2).

2.6. Hemoglobina glucosilada

La cifra recomendada en la actualidad para los pacientes con DM2 es < 7%, incluso del 6,5% en determinados grupos, siempre y cuando los fármacos utilizados para ello no produzcan hipoglucemias y tengan seguridad CV demostrada.

En resumen, el beneficio de alcanzar un control intensivo de los factores de riesgo en el paciente con diabetes es mayor que el de lograr un control de sus glucemias, y este beneficio tiene una memoria metabólica que perdura en el tiempo.

3. Grupos farmacológicos de anti-diabéticos: seguridad y eficacia cardiovascular

3.1. Biguanidas (metformina)

La metformina es la única molécula comercializada actualmente del grupo de las biguanidas 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. A nivel muscular, aumenta la sensibilidad a la insulina, al mejorar la captación periférica de glucosa, y su utilización, al incrementar la capa-

cidad de transporte de los transportadores de membrana de glucosa. Además, retrasa la absorción intestinal de glucosa. Puede inducir una discreta pérdida ponderal, aunque en los estudios se aportan datos diferentes tanto a favor de una pérdida de peso como a mantenerlo.

Al no estimular la producción endógena de insulina, no se asocia con hipoglucemias en monoterapia. La metformina es el AD oral más prescrito a nivel mundial 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, eficacia, tolerabilidad, seguridad y bajo coste.

El estudio de seguridad y eficacia CV de la metformina es el UKPDS⁷, en el que se demostró que el tratamiento a largo plazo con metformina es seguro. Además, se logró una reducción significativa de las complicaciones microvasculares y de IAM en un grupo pequeño de pacientes con DM2 de reciente comienzo y con sobrepeso u obesidad.

En metaanálisis, el efecto de la metformina sobre los eventos CV muestran resultados discordantes con los del UKPDS sobre el efecto cardioprotector. En cualquier caso, existe un amplio consenso en aceptar la metformina como el fármaco de primera línea en el tratamiento de la DM2.

En cuanto a la IC, la metformina ha mostrado beneficio solo en estudios observacionales y metaanálisis⁸.

Los principales factores limitantes a 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 ER. En este sentido, la FDA ha actualizado recientemente sus recomendaciones respecto a la ficha técnica, anunciando que la metformina puede utilizarse de forma segura en los pacientes con ER leve y en algunos pacientes con ER moderada. El fármaco estaría contraindicado para filtrados glomerulares (FG) < 30 ml/min/1,73 m²

y podría mantenerse con precaución y monitorizando la función renal para FG entre 45 y 30 ml/min/1,73 m². No se recomienda iniciar tratamiento con metformina en pacientes con FG < 45 ml/min/1,73 m².

A pesar de las ampliamente reconocidas ventajas de la metformina como tratamiento AD, la reciente evidencia sobre el beneficio CV de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y los agonistas del receptor de péptido similar a glucagón tipo 1 (GLP-1) ha hecho que algunos expertos se cuestionen si la metformina debe seguir considerándose el primer escalón de tratamiento a nivel general, o al menos en pacientes con ECV. El coste anual del tratamiento, mucho más elevado con los nuevos fármacos, 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 enfocarse excesivamente en la corrección de la hiperglucemia, sino que debería tratar de corregir las alteraciones fisiopatológicas que la favorecen. Por tanto, una nueva corriente cada vez con más peso aboga por el tratamiento combinado precoz.

3.2. Sulfonilureas

Las sulfonilureas (SU) son fármacos secretagogos, es decir, estimulan la producción de insulina por el páncreas. Desde la década de 1970 ha existido cierto debate sobre su seguridad CV tras los resultados del *University Group Diabetes Program* (UGDP), en el que tolbutamida (SU de primera generación) se asoció a un incremento de la mortalidad CV.

En los últimos años se han publicado distintos metaanálisis y estudios observacionales con resultados heterogéneos. En algunas de estas publicaciones, las SU no parecen aumentar el número de eventos coronarios, aunque podrían incrementar el riesgo de ictus y asociarse a un aumento significativo de mortalidad.

De las SU, únicamente la gliclazida demostró, en el estudio ADVANCE⁹, un efecto nefroprotector y además no aumentó las complicaciones macrovasculares.

Recientemente se han publicado los resultados del TOSCA-IT⁹, un estudio pragmático diseñado para comparar en diabéticos tipo 2 el efecto de pioglitazona frente a SU en pacientes no controlados con metformina en monoterapia. El objetivo primario era muerte por todas las causas, infarto no fatal, ictus no fatal o revascularización coronaria urgente. De los 3.028 pacientes incluidos (11% con ECV previa), 1.535 fueron asignados a pioglitazona y 1.493 a SU: 2% a glibenclamida, 48% a glimepirida y 50% a gliclazida. El estudio se interrumpió de forma prematura tras una mediana de seguimiento de 57 meses por futilidad. No hubo diferencias en el objetivo primario entre los grupos (1,5% anual). La incidencia de hipoglucemia fue menor entre los pacientes que recibieron pioglitazona (10 vs. 34%; p < 0,001). En ambos grupos hubo un aumento moderado de peso (menos de 2 kg de media) y los mismos episodios de IC (1%), cáncer de vejiga y fracturas. La conclusión derivada de este estudio es que el tratamiento después de metformina con fármacos como pioglitazona o SU (sobre todo gliclazida o glimepirida) puede ser una opción eficaz en estos pacientes, casi todos en prevención primaria, con una baja tasa de eventos en el seguimiento, aunque desafortunadamente no son los pacientes a los que va dirigido este documento.

Por tanto, hasta la fecha las SU no han demostrado ser beneficiosas en reducir las complicaciones macrovasculares de los pacientes con DM2 y, en ocasiones, parecen ser perjudiciales.

3.3. Glinidas

Las glinidas, repaglinida y nateglinida, ejercen su efecto hipoglucemiante aumentando la secreción de insulina y conforman, junto con las SU, el grupo de los llamados secretagogos. Regulan, al igual que estas, el canal de potasio adenosín trifosfato (ATP)-dependiente de la célula β pancreática; sin embargo, su sitio de unión al mismo es diferente y son estructuralmente distintas. Deben ser administradas antes de las comidas porque controlan la fase precoz de secreción de insulina. A diferen-



cia de las SU, que reducen principalmente la glucemia basal, las glinidas descienden la glucemia posprandial. Su eficacia en monoterapia es comparable a la de las SU. Sus principales efectos secundarios son la ganancia ponderal y las hipoglucemias, siendo ambos efectos menores en comparación con las SU.

Hasta la fecha no se ha diseñado ningún estudio para evaluar de forma específica la seguridad CV de estas moléculas. No se han descrito efectos de las glinidas sobre los factores de riesgo CV tradicionales.

En el momento actual no se dispone de evidencia suficiente que confirme la seguridad CV de las glinidas. Su asociación con hipoglucemias y su perfil CV similar al de las SU en un único estudio desaconsejan su uso como primera elección.

3.4. Inhibidores de las α -glucosidasas

Los inhibidores de las α -glucosidasas acarbosa y miglitol inhiben la escisión de las grandes moléculas de hidratos de carbono en el tubo digestivo, retrasan la absorción de estas y reducen la glucemia posprandial. Además, se ha descrito que su administración aumenta los niveles de GLP-1 y pueden alterar la microbiota intestinal. El descenso medio de HbA_{1c} con estas moléculas es del 0,5-0,7%. Sus principales efectos secundarios son el meteorismo y la diarrea.

Estos fármacos contribuyen al descenso de los triglicéridos a nivel posprandial, pero no tienen efecto sobre los triglicéridos en ayunas ni tampoco en los niveles de colesterol HDL ni LDL. Tampoco se han descritos efectos significativos sobre la PA ni el peso.

En el estudio STOP-NIDDM¹⁰ se evaluó el riesgo CV de pacientes con tolerancia alterada a la glucosa, así como el riesgo de desarrollar DM2. Para ello se diseñó un estudio multicéntrico en el que 1.429 pacientes fueron aleatorizados a recibir acarbosa o placebo. El tiempo medio de seguimiento fue de 3,3 años. En el grupo de pacientes que recibieron

acarbosa se redujo el riesgo relativo de desarrollar diabetes un 25% y de hipertensión un 34% (*hazard ratio* [HR]: 0,66; reducción absoluta del riesgo del 5,3%). En este grupo también se objetivó un descenso del riesgo relativo de eventos CV del 49% (HR: 0,51; IC 95%: 0,28-0,95; reducción absoluta del riesgo del 2,5%) en comparación con el placebo; sin embargo, el número de eventos fue pequeño y no tenía suficiente potencia estadística¹¹.

El estudio ACE (*Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance*)¹² es un ensayo clínico en población china con edad \geq 50 años, enfermedad coronaria establecida y prediabetes. En él no hubo diferencias estadísticamente significativas a favor de acarbosa versus placebo en cuanto al objetivo primario de eventos CV mayores (MACE) muerte CV, infarto no fatal, ictus no fatal, ingreso por ángor inestable, ingreso por IC).

Por tanto, acarbosa demuestra ser segura a nivel CV en estos pacientes, pero no produce beneficio CV.

3.5. Tiazolidindionas o glitazonas

Las glitazonas activan los receptores nucleares *peroxisome proliferator-activated receptor* γ y ejercen su acción a través de cuatro 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 responsables de la sensibilización a la insulina.
- Disminuyen la producción hepática de glucosa.
- Producen retención hidrosalina y edemas periféricos, aumento de peso e IC.

Es muy importante resaltar que este grupo de fármacos están contraindicados en pacientes con IC o riesgo de padecerla.

La rosiglitazona fue retirada del mercado europeo por la EMA debido al aumento de riesgo de IAM. En EE.UU. sigue en el mercado, aunque como última alternativa terapéutica. En la actualidad, en Europa solamente disponemos de la pioglitazona.

La pioglitazona se comparó con placebo en 5.238 pacientes con DM2 y ECV establecida en el estudio PROACTIVE¹³. No hubo diferencias entre ambos grupos. Nuestro criterio de valoración principal fue la combinación de mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio no mortal (incluido el infarto de miocardio silencioso), ictus, síndrome coronario agudo, intervención endovascular o quirúrgica en las arterias coronarias o de la pierna y amputación por encima del tobillo. Sin embargo, el objetivo secundario de mortalidad por cualquier causa, infarto o ictus no fatal produjo una reducción del riesgo relativo (RRR) del 16% correspondiente a una reducción absoluta del riesgo (ARR) del 13,6 al 11,6% durante un seguimiento promedio de 34,5 meses (Número de pacientes que es necesario tratar (NNT) = 49). La hospitalización por IC aumentó con la pioglitazona en un 40%, equivalente a un aumento absoluto del 4,1 al 5,7% (Número de pacientes necesarios para causar eventos adversos (NNH) = 62).

En el estudio IRIS¹⁴ se evaluó la seguridad y la eficacia de pioglitazona en 3.876 pacientes con resistencia a la insulina (sin DM2) y accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio (AIT) en los últimos seis meses. La pioglitazona disminuyó el objetivo primario, compuesto de IAM fatal y no fatal y de ictus no mortal e IM mortal en RRR del 24% durante un tiempo de seguimiento medio de 4,8 años, que equivale a una ARR del 11,8 al 9,0% (NNT = 36).

La pioglitazona, sin embargo, se asoció con una frecuencia significativamente mayor del número de edemas (NNH = 9,3) y fracturas óseas (NNH = 53).

Por tanto, las glitazonas no se recomiendan como opción terapéutica para los pacientes a quienes nos referimos en este texto.

3.6. Inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa tipo 4

El mecanismo de acción de los inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa tipo 4 (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, mejorando sustancialmente el control glucémico en ayuno y posprandial y sin producir hipoglucemia.

De los estudios de seguridad CV con este grupo de fármacos, el TECOS¹⁵ es el estudio con un seguimiento más largo, con cifras basales de HbA_{1c} más bajas (7,2%) y con un tiempo de evolución de la DM2 $>$ 11 años. Los resultados han demostrado que, con un control glucémico similar, no se observan diferencias en ninguno de los objetivos CV definidos (objetivo CV principal compuesto de muerte CV, nuevo IAM, nuevo ictus 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 alogliptina¹⁶, a pesar de que en el estudio EXAMINE¹⁷ no se encontró una diferencia significativa en el aumento de IC en el grupo de alogliptina, pero sí se observó en el estudio SAVOR¹⁸ con saxagliptina.

El estudio CARMELINA¹⁹ se ha publicado más recientemente. Su objetivo era evaluar el objetivo compuesto por mortalidad CV, IAM no mortal e ictus no mortal entre los pacientes asignados a linagliptina y los del grupo de placebo. No se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos. La hospitalización por IC y los episodios renales graves (muerte renal, ER terminal o descenso del FG \geq 40% con respecto al basal) tampoco fueron diferentes entre ambos grupos.

En el estudio CAROLINA²⁰ se observó que el uso de linagliptina en comparación con glibenclamide durante una mediana de 6,3 años resultó en un riesgo no inferior de muerte CV, IAM no fatal o ictus no mortal.



3.7. Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

El bloqueo de estos cotransportadores, específicamente la inhibición del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), inhibe la reabsorción renal de glucosa (aumentando su excreción renal) y ayuda a la reducción de la hiperglucemia. Pero más allá de estos efectos, hoy en día tenemos evidencia de numerosos efectos a nivel cardíaco, hemodinámico, renal y metabólico.

Hasta septiembre de 2015, cuando se publicaron los datos del estudio EMPA-REG OUTCOME²¹, ningún AD había demostrado reducción del riesgo CV, pero este estudio abrió el camino al cambio de paradigma en el tratamiento de la DM2.

En este estudio se aleatorizaron 7.028 pacientes con DM2 de larga evolución y ECV establecida a recibir empagliflozina o placebo. El objetivo primario fue la variable compuesta por mortalidad CV, IAM no mortal o ictus no mortal. El estudio estuvo guiado por los eventos y tuvo una duración de 3,1 años.

La empagliflozina redujo de forma significativa el objetivo primario en un 14%. No hubo diferencias significativas en las tasas de IAM o ictus. En el grupo de empagliflozina se encontró una reducción del riesgo relativo del 35% de hospitalización por IC, así como una reducción significativa de la mortalidad CV del 38% y de la mortalidad total del 32% frente al placebo.

En el subestudio renal EMPA-REG²² también se demuestra un efecto nefroprotector de la empagliflozina en la población del estudio asignada a tratamiento activo, con una disminución del 39% de la progresión de la insuficiencia renal. También se observaron diferencias significativas en la aparición de albuminuria y la necesidad de diálisis.

Posteriormente se publicó el programa CANVAS²³ con canagliflozina, que integró los datos de los dos estudios anteriores e incluyó a 10.142

individuos con DM2 y alto riesgo CV. El objetivo primario estuvo compuesto por muerte CV, IAM e ictus no fatal.

La tasa del objetivo primario compuesto fue inferior en el grupo de canagliflozina, con una reducción del 14% frente al 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 de un objetivo compuesto en un 40% de reducción sostenida de la tasa de FG, la necesidad de trasplante renal y de muerte por causa renal.

En el estudio DECLARE²⁴ se evaluó el efecto de la dapagliflozina frente al placebo en 17.160 pacientes con DM2 con factores de riesgo cardiovascular (FRCV) o con ECV (40,6% de la población total). Este estudio se diferencia de los anteriores en que es el primero con dos objetivos coprimarios: objetivo compuesto de reducción de muerte CV, infarto e ictus no mortal, y reducción de muerte CV u hospitalización por IC. Los objetivos secundarios de eficacia incluían un objetivo combinado renal (reducción del 40% del FG, ER terminal, muerte de causa renal o CV) y la mortalidad por cualquier causa. El seguimiento medio fue de 4,2 años. La dapagliflozina alcanzó el criterio de no inferioridad frente al placebo en la reducción del objetivo MACE, pero no el de superioridad en ninguno de los subgrupos de prevención secundaria o primaria. Sí se redujo el objetivo primario de muerte CV u hospitalización por IC (4,9 vs. 5,8%; HR: 0,83; IC 95: 0,73-0,95; p = 0,005), principalmente a expensas de la reducción de ingresos por IC (HR: 0,73; IC 95%: 0,61-0,88). No hubo diferencias significativas en la mortalidad CV (HR: 0,98; IC 95%: 0,82-1,17). Hubo una reducción de eventos renales en el grupo tratado con dapagliflozina frente al tratado con placebo (4,3 vs. 5,6%; HR: 0,76; IC 95%: 0,67-0,87). El beneficio de dapagliflozina en la reducción del objetivo combinado de muerte CV o ingreso por IC fue muy consistente entre los diferentes subgrupos e independiente de que los pacientes tuvieran o no ECV establecida.

Más tarde se publicó el estudio CREDENCE²⁵, que incluyó pacientes con enfermedad renal diabética (ERD) avanzada y proteinuria, con un elevado porcentaje de pacientes (60%) con filtrado glomerular estimado (FGe) reducido, que fueron aleatorizados a tratamiento con canagliflozina o placebo. Los pacientes tenían tasas de FG entre 30 y 90 ml/min/1,73 m² y albuminuria en su mayoría mayor de 300 mg/g. Este estudio fue el primero en utilizar un objetivo primario renal. El objetivo principal fue un objetivo compuesto por ER terminal (diálisis durante al menos 30 días, trasplante renal o tasa de FG inferior a 15 ml/min/1,73 m² sostenido durante al menos 30 días según mediciones analizadas en laboratorio central), doblar la creatinina sérica basal sostenida durante al menos 30 días o muerte de causa renal o CV. El estudio se interrumpió prematuramente tras un análisis intermedio preestablecido por beneficio significativo en el grupo de tratamiento activo, con una reducción del objetivo primario a favor de canagliflozina del 30% (HR: 0,70 [0,59-0,82]; p = 0,00001). Los resultados de los objetivos secundarios CV también fueron favorables para el tratamiento con canagliflozina.

En orden de análisis jerárquico tras haber conseguido el objetivo primario:

- El objetivo compuesto de muerte CV o ingresos por IC se redujo un 31% (HR: 0,69 [0,57-0,83]; p < 0,001).
- El compuesto de muerte CV, IAM o ictus (ACV) no mortal mostró una reducción del 20% (HR: 0,80 [0,67-0,95]; p = 0,01).
- Las hospitalizaciones por IC también se redujeron un 39% (HR: 0,61 [0,47-0,80]; p < 0,001).
- El compuesto de enfermedad renal crónica (ERC) terminal, doblar la creatinina sérica basal o muerte renal se redujo un 34% (HR: 0,66 [0,53-0,81]; p < 0,001).
- La mortalidad CV se redujo un 22% (HR: 0,78 [0,61-1,00]; p = 0,05).

- La mortalidad por cualquier causa se redujo, pero sin significación estadística (HR: 0,83 [0,68-1,02]; p = ns), por lo que no se midió el compuesto de muerte CV, IAM o ACV no mortal, ingreso por IC o por angina inestable.

Los resultados mostraron diferencias en los múltiples subgrupos analizados, de forma que demuestran su robustez. Por otro lado, no se observaron diferencias significativas en cuanto a las tasas de amputación o fractura, hecho significativo porque los pacientes incluidos en este estudio eran de mayor riesgo que los incluidos en el estudio CANVAS (en el que se comunicó un incremento significativo de amputaciones y fracturas en los pacientes tratados con canagliflozina).

El estudio DAPA-HF²⁶ fue el primero estudio publicado de un iSGLT2 en población con y sin DM2. Incluyó 4.744 pacientes con IC y con fracción de eyección (FE) < 40% (*New York Heart Association* [NYHA] II-IV) y evaluó la eficacia de 10 mg de dapagliflozina versus placebo en la disminución del objetivo compuesto de muerte CV, hospitalización por IC o necesidad de asistencia con tratamiento endovenoso para IC. El seguimiento medio fue de 18,2 meses. El objetivo primario compuesto ocurrió en el 16,3% del grupo de dapagliflozina y en el 21,2% del grupo de placebo (HR: 0,74; IC 95%: 0,60-0,85; p < 0,001). La primera hospitalización por IC ocurrió en 237 pacientes con dapagliflozina (10,0%) y en 326 con placebo (13,7%) (HR: 0,70; IC 95%: 0,59-0,83). Asimismo, la muerte CV fue significativamente inferior con dapagliflozina (9,6%) que con placebo (11,5%) (HR: 0,82; IC 95%: 0,69-0,98). Respecto a la muerte por cualquier causa, también fue menor en el grupo de dapagliflozina (11,6%) que en el de placebo (13,9%) (HR: 0,83; IC 95%: 0,71-0,97).

Los resultados son homogéneos en todos los subgrupos y los eventos adversos son similares en ambos grupos. Un dato relevante es que este beneficio se objetivó tanto en DM2 como en no DM2.



El estudio VERTIS²⁷ es un estudio de seguridad CV de ertugliflozina frente a placebo en pacientes con DM2 y ECV establecida. La ertugliflozina cumplió el objetivo primario de no inferioridad para MACE, pero no mostró superioridad en el mismo.

Tampoco fue significativo el objetivo secundario combinado de muerte CV u hospitalización por IC. Sin embargo, hubo una disminución del riesgo de hospitalización por IC, aunque este resultado no se consideró estadísticamente significativo debido al análisis jerárquico del estudio. El HR del objetivo primario fue de 0,97 (IC 95,6%: 0,85-1,11), con $p < 0,001$ para la no inferioridad. No hubo diferencias significativas entre las dos dosis de ertugliflozina, 5 y 15 mg. El HR para el compuesto de muerte CV y hospitalización por insuficiencia cardíaca (HHF) fue de 0,88 (IC 95,8%: 0,75-1,03; $p = 0,11$ para superioridad), para la muerte CV fue de 0,92 (IC 95,8%: 0,77-1,11) y para la hospitalización por IC fue de 0,70 (IC 95%: 0,54-0,90). El HR para el objetivo renal combinado (compuesto de muerte renal, diálisis/trasplante o duplicación de la creatina sérica) fue de 0,81 (IC 95,8%: 0,63-1,04), no alcanzando la superioridad. Los resultados de seguridad fueron similares a los observados en otros estudios con iSGLT2.

En 2020, la empagliflozina volvió a ser evaluada en un estudio de resultados CV, el EMPEROR-reduced²⁸, en el que se demostró la superioridad de la empagliflozina frente al placebo en pacientes con DM2 o sin ella e IC (fracción de eyección $< 40\%$, clase funcional de la NYHA de II a IV) en el objetivo primario de muerte CV u hospitalización por IC (HR: 0,75; IC 95%: 0,65-0,86; $p < 0,001$). El efecto de la empagliflozina sobre el resultado primario fue constante independientemente de la presencia o ausencia de DM2. La tasa de hospitalizaciones por IC fue menor en el grupo de empagliflozina que en el de placebo (HR: 0,70; IC 95%: 0,58-0,85; $p < 0,001$). No hubo diferencias en mortalidad CV entre ambos grupos. La tasa anual de disminución del FG fue más lenta en el grupo de empagliflozina que en el de placebo ($-0,55$ vs. $-2,28$ ml/min/1,73 m²; $p < 0,001$).

En el estudio DAPA-CKD²⁹, en pacientes con ERC con o sin DM2, la dapagliflozina redujo el empeoramiento de la ER en un 39% en comparación con el placebo cuando se añadió al tratamiento estándar, con un NNT de 19 para prevenir un evento de resultado primario después de una mediana de 2,4 años (HR: 0,61; IC 95%: 0,51-0,72; $p = 0, < 0,001$). También hubo beneficio en los objetivos secundarios: reducción del riesgo del 31% en la mortalidad por cualquier causa (HR: 0,69; IC 95%: 0,53-0,88; $p = 0,0035$), reducción del 29% del riesgo de hospitalización por IC o muerte CV (HR = 0,71; IC 95%: 0,55-0,92; $p = 0,0089$) y una reducción del 44% del riesgo de empeoramiento de la función renal o muerte renal (HR: 0,56; IC 95%: 0,45-0,68; $p < 0,0001$). El beneficio fue similar entre los pacientes con o sin DM2.

A finales de 2020 sorprenden los resultados de dos estudios con sotagliflozina, el SOLOIST-WHF³⁰ y el SCORED³¹.

En el primero se evaluó la sotagliflozina versus placebo en pacientes con historia de DM2 y una hospitalización por IC, independientemente de la FE y si habían necesitado diuréticos endovenosos para tratar la congestión. Se excluyeron los pacientes con IC en estadio D, historia de síndrome coronario reciente, ictus, intervención coronaria percutánea o quirúrgica reciente y con FG < 30 ml/min.

El objetivo primario del estudio fue evaluar la mortalidad CV y las hospitalizaciones por IC.

Lamentablemente, el reclutamiento del estudio se suspendió en marzo de 2020 por falta de financiación por parte del patrocinador, por lo que fue necesario cambiar este objetivo por el del número de muertes de causas CV, hospitalizaciones y visitas a urgencias por IC, para lograr de esta manera aumentar el poder del estudio. El objetivo secundario incluyó estos mismos desenlaces evaluados de manera individual y la aparición de IAM, ictus, cambios en la calidad de vida evaluados por el cuestionario de Kansas y cambios en el FG.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron asignados de manera aleatoria, durante la hospitalización o en los tres días posteriores al alta, al tratamiento con 200 mg de sotagliflozina con una titulación posterior a la dosis de 400 mg o a placebo. El tiempo promedio de seguimiento fue de 9,2 meses y el 97,1% completó el seguimiento.

Como resultados, de los 1.222 pacientes aleatorizados el 79,1% tenía una fracción de eyección menor al 50%, FG promedio de 49,7 ml/min, HbA_{1c} promedio de 7,1% y solo la mitad de la población recibió tratamiento con metformina.

En este estudio se encontró una reducción relativa del 33% en el objetivo primario (muerte de causas CV, hospitalizaciones por IC o visitas a urgencias) (HR: 0,67 [0,52-0,85]; $p < 0,001$) y la reducción relativa en las hospitalizaciones por IC fue del 36% (HR: 0,64 [0,49-0,83]; $p < 0,001$); sin embargo, no se observó una reducción significativa en la mortalidad CV ni de otras causas.

En el análisis de subgrupos se encontró que el efecto era consistente en pacientes con fracción de eyección mayor y menor al 50%, así como en los pacientes que iniciaron la terapia en el hospital o al alta.

Los eventos adversos más frecuentes en el grupo de sotagliflozina versus el de placebo fueron: hipotensión (6,0 vs. 4,6%), infecciones urinarias (4,8 vs. 5,1%) y diarrea (6,1 vs. 3,4%); el deterioro de la función renal ocurrió en el 4,1 vs. 4,4% y la hipoglicemia grave fue más frecuente en el grupo de sotagliflozina (1,5 vs. 0,3%).

Los resultados de este estudio apoyan la evidencia previa sobre el efecto de clase en la reducción de hospitalizaciones por IC en pacientes con DM2 que reciben tratamiento con iSGLT2, y a su vez aportan datos novedosos sobre el uso de los iSGLT2 en un escenario hasta ahora inexplorado: los pacientes hospitalizados por IC o tras el alta precoz.

También es importante resaltar que la hipotensión no fue diferente en el grupo de placebo, por lo que

parece ser una estrategia bien tolerada que apoya el concepto de seguridad CV y tolerabilidad.

En el estudio SCORED, multicéntrico y doble ciego, pacientes con DM2 y ERC (con tasa de FG estimada de 25-60 ml/min/1,73 m² de superficie corporal) y riesgo de ECV fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir sotagliflozina o placebo. El criterio de valoración principal se cambió durante el ensayo a la combinación del número total de muertes por causas CV, hospitalizaciones por IC y visitas urgentes por IC. El estudio terminó antes de tiempo debido a la pérdida de financiación.

En total fueron aleatorizados 10.584 pacientes —5.292 asignados al grupo de sotagliflozina y 5.292 al grupo de placebo—, y se les dio seguimiento durante una mediana de 16 meses. La tasa de eventos del objetivo primario fue de 5,6 eventos/100 pacientes-año en el grupo de sotagliflozina y de 7,5 eventos/100 pacientes-año en el de placebo (razón de riesgo: 0,74; IC 95%: 0,63-0,88; $p < 0,001$). La tasa de muertes por causas CV por 100 pacientes-año fue de 2,2 con sotagliflozina y de 2,4 con placebo (índice de riesgo: 0,90; IC 95%: 0,73-1,12; $p = 0,35$). Para el criterio de valoración coprimario original de la primera aparición de muerte por causas CV, IAM no mortal o ictus no mortal, la razón de riesgo fue de 0,84 (IC 95%: 0,72-0,99); para el criterio de valoración coprimario original de la primera ocurrencia de muerte por causas CV u hospitalización por IC, la razón de riesgo fue de 0,77 (IC 95%: 0,66-0,91).

Por tanto, en los pacientes con DM2 y ERC, con o sin albuminuria, la sotagliflozina resultó en un riesgo menor de la combinación de muertes por causas CV, hospitalizaciones por IC y visitas urgentes por IC que el placebo, pero se asoció con un mayor número de eventos adversos.

3.8. Análogos y agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

Los agonistas del GLP-1 conforman, junto con los iDPP-4, el grupo de las incretinas. Activan el receptor



de GLP-1, activando así 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 extragluceémicos, pues se asocian con descenso de la PA y mejoría de la función ventricular y endotelial, mejoran la respuesta a la isquemia cardíaca y disminuyen la lipogénesis hepática, por lo que mejoran la esteatosis hepática. Debido a su mecanismo de acción, dependiente de presencia de glucosa, se asocian con bajo riesgo de hipoglucemia. Sus efectos secundarios más frecuentes son de índole gastrointestinal, fundamentalmente náuseas, vómitos y diarrea. En el momento actual disponemos de GLP-1 de administración diaria (liraglutida, lixisenatida) y semanal (dulaglutida, albiglutida, exenatida).

Desde la perspectiva del beneficio CV, en la actualidad se han publicado los resultados de los estudios pivotaes de lixisenatida, exenatida, liraglutida, semaglutida, albiglutida y dulaglutida. Conviene resaltar que lixisenatida y exenatida mostraron un resultado neutro en cuanto a beneficio CV, aunque el resto de fármacos sí mostraron ese beneficio.

El estudio ELIXA³² fue el primer estudio de seguridad CV publicado con análogos y agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1). El objetivo principal compuesto del estudio fue valorar la muerte CV, IAM no fatal, ictus no fatal e ingreso por angina inestable en pacientes con síndrome coronario agudo reciente. No se observaron diferencias significativas en el objetivo principal compuesto CV. Aquellos con IC basal tenían mucho peor pronóstico en ambos grupos de tratamiento (cuatro veces peor).

En el estudio LEADER³³ se valoró el efecto de liraglutida en pacientes con DM2 de alto riesgo cardiovascular. Se evaluaron 9.340 pacientes durante 3,5-5 años, los cuales fueron asignados de manera aleatoria a recibir una inyección subcutánea de 1,8 mg de liraglutida una vez al día (o la dosis máxima tolerada) o placebo, junto con el tratamiento estándar.

A los 3,8 años de seguimiento de mediana, en el grupo de liraglutida el objetivo primario, que consistió en muerte cardiovascular, infarto no fatal (incluido el silente) e ictus no fatal, se redujo un 13% (NNT = 55). La reducción de la mortalidad CV 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 (IAM, ictus, ingreso por IC crónica) no fueron estadísticamente diferentes respecto al grupo de placebo. Por tanto, LEADER es el primer estudio con arGLP-1 que demuestra reducción de mortalidad.

La liraglutida también redujo la HbA_{1c}, el peso corporal y la hipoglucemia, y sus efectos adversos fueron similares a los observados en estudios previos, siendo los más frecuentes los digestivos.

Estos resultados se corroboran con la publicación del SUSTAIN-6³⁴ con semaglutida, que tiene una vida media prolongada y solo es necesario inyectarlo por vía subcutánea una vez a la semana. En el estudio se incluyeron 3.297 pacientes y se obtuvo un resultado favorable al tratamiento activo en el objetivo primario compuesto de muerte CV, IAM no fatal e ictus no fatal del 26% (NNT = 43), del ictus del 39% (NNT = 97) y de la revascularización coronaria o periférica del 35%. Las tasas de nefropatía nueva o de empeoramiento fueron menores en el grupo de semaglutida, pero las tasas de complicaciones de la retinopatía (hemorragia vítrea, ceguera o afecciones que requerían tratamiento con un agente intravítreo o fotocoagulación) fueron significativamente mayores (cociente de riesgos instantáneos, 1,76; IC del 95%, 1,11 a 2,78; P=0,02).

También se demostró que semaglutida es un antihiper glucémico potente, con reducciones importantes y sostenidas en las concentraciones de HbA_{1c} en comparación con el placebo, y tasas similares de hipoglucemia, aunque la reducción de la glucosa no fue el criterio principal de valoración del estudio.

No hubo ninguna diferencia en muertes CV entre los diferentes grupos del estudio: 0,5 mg de sema-

glutida una vez a la semana, 1,0 mg de semaglutida una vez a la semana y placebo.

El EXSCEL³⁵ fue un ensayo clínico pragmático, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, en el que se aleatorizó a los participantes a recibir 2 mg de exenatida una vez a la semana o placebo, diseñado para caracterizar los efectos del exenatida semanal, en los resultados CV en 14.752 pacientes con DM2, cuando se añadía al tratamiento habitual. Los pacientes se estratificaron por historia de ECV (73,1% en prevención secundaria).

El objetivo principal fue el tiempo hasta la muerte CV, IAM no fatal o ictus no fatal. En el grupo de exenatida semanal se observaron menos episodios (sin diferencias significativas) que en el de placebo: 11,4 vs. 12,2% (HR: 0,91; IC 95%: 0,83-1,00; p = 0,06).

En el grupo de exenatida semanal se encontró una reducción del riesgo relativo del 14% en la mortalidad por cualquier causa (6,9 vs. 7,9%, respectivamente) (HR: 0,86; IC 95%: 0,77-0,97; p = 0,016). Aunque hay una disminución significativa de la mortalidad por cualquier causa en los pacientes tratados con exenatida semanal, no se puede considerar debido al diseño estadístico preespecificado de análisis jerarquizado condicional.

En 2018 se publicó el HARMONY OUTCOMES³⁶, en el que 9.463 pacientes con DM2 y ECV, el 70% con enfermedad coronaria, fueron asignados a recibir 30-50 mg semanales de albiglutida o placebo. Tras un seguimiento de 1,6 años, el resultado primario definido como muerte CV, IAM no fatal o ictus no fatal se asoció con una reducción significativa de los eventos con albiglutida (HR: 0,78; IC 95%: 0,68-0,90) (no inferioridad, p < 0,0001; superioridad, p = 0,0006). Esta reducción se debió fundamentalmente a una reducción en la tasa de IAM mortal y no fatal (HR: 0,75; IC 95%: 0,61-0,90). No hubo reducción de la mortalidad CV. Los criterios de valoración secundarios de hospitalización por IC y de mortalidad por todas las causas no

fueron significativos. Conviene señalar que albiglutida ha sido retirado del mercado por decisión de la propia compañía aduciendo motivos comerciales antes de la publicación de este estudio.

El estudio REWIND³⁷ incluyó 9.901 pacientes con DM2, los cuales fueron asignados a recibir la dosis máxima de dulaglutida (1,5 mg semanales) o placebo. El objetivo primario fue un compuesto de eventos CV (muerte por causa CV, IAM no fatal e ictus no fatal) y el objetivo secundario, uno compuesto de alteraciones microvasculares (retinopatía diabética o enfermedad renal).

Las características demográficas iniciales de los participantes estaban equilibradas, con una edad media de 66,2 años. El 31,5% de la población presentaba una ECV establecida. Además, la duración mediana inicial de la diabetes era de 10,5 años (rango intercuartílico [RI]: 5,5-14,5 años), con una mediana de HbA_{1c} basal del 7,2% (RI: 6,6-8,1%). Los participantes fueron seguidos durante casi 5,4 años, y en este tiempo se observó que el desenlace primario se presentó en el 12,0% de los sujetos asignados al grupo de dulaglutida, en comparación con el 13,4% de los asignados a placebo (HR: 0,88; IC 95%: 0,79-0,99; p = 0,026). Al separar cada componente del objetivo primario, destaca que la diferencia entre los grupos fue relacionada con una menor tasa de ictus no fatales: 2,7% con dulaglutida y 3,5% con placebo (HR: 0,76; IC 95%: 0,61-0,95; p = 0,017).

También se comunicaron los resultados principales del PIONEER³⁸, que comparó semaglutida oral (14 mg al día) frente a placebo en 3.183 pacientes con DM2 y alto riesgo CV (más de 50 años con ECV establecida o ERC, o más de 60 años con factores de riesgo vascular). Como objetivo primario combinado se incluía la muerte CV, IAM o ictus no fatal, con una reducción del 21% en el grupo de semaglutida, aunque sin alcanzar significación estadística (no inferioridad). Esta reducción se debió fundamentalmente a una reducción del 51% de la muerte CV (HR: 0,49



Tabla 3. Ensayos clínicos que muestran el beneficio cardiovascular de los hipoglucemiantes en pacientes con diabetes tipo 2*.

Clase y fármaco con beneficio cardiovascular en poblaciones de estudio específicas	Ensayo clínico	Criterios de valoración principal y secundario con reducción significativa del riesgo	
		Eventos cardiovasculares mayores †	Hospitalización por insuficiencia cardíaca
ECV establecida			
Agonistas del receptor de GLP-1			
Liraglutida	Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) ²⁷	Criterio de valoración principal‡	
Semaglutida§	Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6) ²⁸	Criterio de valoración principal‡	
Dulaglutida	Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND) ²⁹	Criterio de valoración principal‡	
Inhibidores de SGLT2			
Empagliflozina	Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG) ³⁰	Criterio de valoración principal‡	Criterio de valoración secundario
Canagliflozina	Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) ³¹	Criterio de valoración principal‡	Criterio de valoración secundario
Dapagliflozina	Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events—Thrombolysis in Myocardial Infarction 58 (DECLARE-TIMI 58) ³²		Criterio de valoración principal‡¶
Ertugliflozina	Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes Trial (VERTIS CV) ³³		Criterio de valoración secundario
Múltiples factores de riesgo de ECV			
Agonista del receptor de GLP-1, dulaglutida	Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND) ²⁹	Criterio de valoración principal‡	
Inhibidor de SGLT2, dapagliflozina	Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events—Thrombolysis in Myocardial Infarction 58 (DECLARE-TIMI 58) ³²		Criterio de valoración principal‡¶
Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida¶			
Inhibidores de SGLT2			
Dapagliflozina	Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) ³⁴ ‡		Criterio de valoración principal‡¶
Empagliflozina	Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced) ³⁵		Criterio de valoración principal‡¶
Enfermedad renal crónica con albuminuria**			
Inhibidores de SGLT2			
Canagliflozina	Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CRENDENCE) ³⁶	Criterio de valoración secundario	Criterio de valoración secundario‡
Dapagliflozina	Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) ³⁷	Criterio de valoración secundario	Criterio de valoración secundario

* Algunos fármacos son beneficiosos para reducir el riesgo de empeoramiento de la enfermedad renal como criterio de valoración secundario, pero sólo se muestran los beneficios cardiovasculares. GLP1 = péptido similar al glucagón, SGLT2 = cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

** Ensayos clínicos controlados con placebo están investigando el uso de empagliflozina (número de ClinicalTrials.gov, NCT03594110) y semaglutida (número de ClinicalTrials.gov, NCT03819153) en pacientes con enfermedad renal crónica.

† Los eventos cardiovasculares mayores incluyeron infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal y muerte por enfermedad cardiovascular (ECV).

‡ Estos fármacos tienen una indicación en la ficha técnica de la Food and Drug Administration que menciona una reducción de este criterio de valoración cardiovascular en la población específica de pacientes clasificados como pacientes con diabetes tipo 2.

§ Sólo la versión inyectable de semaglutida ha demostrado beneficio cardiovascular.

¶ El criterio de valoración principal incluyó hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular (y, en DAPA-HF, una visita de urgencia por insuficiencia cardíaca).

|| Ensayos clínicos controlados con placebo están investigando el uso de dapagliflozina (número de ClinicalTrials.gov, NCT03619213) y empagliflozina (número de ClinicalTrials.gov, NCT03057951) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada.

[0,27-0,92]; p = 0,03) en favor de semaglutida oral, sin diferencias significativas en la tasa de infarto o ictus no fatal. También se observó una reducción del 49% de la mortalidad de cualquier causa (HR: 0,51; [0,31-0,84]; p = 0,008) en el grupo de semaglutida.

Los objetivos de eficacia, reducción de la HbA1c, peso y tensión arterial mejoraron, como en otros ensayos con semaglutida subcutáneo. Los eventos adversos gastrointestinales fueron más frecuentes con semaglutida oral (6,8 vs. 1,6%), siendo la razón principal para interrumpir el tratamiento. Conviene destacar que el PIONEER 6 es un estudio de seguridad CV preaprobación y que no se diseñó para demostrar superioridad en disminución de episodios CV mayores, y aún así sorprendentemente se consiguió reducción de la mortalidad.

3.9. Insulinas

Actualmente, el tratamiento con insulina en la DM2 se reserva para aquellos pacientes con clínica cardinal o bien en los que no se han alcanzado los objetivos de control con otros tratamientos. Disponemos de varios tipos de insulina según su duración de acción, y su combinación puede, al menos potencialmente, controlar la HbA1c en todos los pacientes con DM2. Aparte de la necesidad de inyección subcutánea, los dos principales inconvenientes asociados a la insulino terapia son la ganancia ponderal y la hipoglucemia.

Es bien conocido el malestar que producen las hipoglucemias en 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 impactar a nivel CV y neurológico. Una hipoglucemia grave puede causar convulsiones e incluso coma, pero si las hipoglucemias son repetidas, pueden asociarse con deterioro cognitivo. A nivel CV pueden inducir arritmias e incluso eventos coronarios. Los datos disponibles³⁹ apoyan su papel como factor de riesgo CV;

sin embargo, existe controversia sobre si es un marcador de riesgo o bien debemos considerar la hipoglucemia como un factor de riesgo CV como tal.

Tradicionalmente nos hemos centrado en mejorar la HbA1c, pero hemos obviado que no deja de ser una media de valores de glucemia. La variabilidad glucémica es una medida de dispersión que refleja las variaciones de la glucosa, de forma que no solo es importante tener una HbA1c adecuada, sino también que esto se consiga con una variabilidad aceptable. Existen diferentes formas de medida de la variabilidad glucémica y actualmente no disponemos de un método ideal, si bien la desviación estándar dentro de los datos de glucemias nos da una idea bastante aproximada. La variabilidad glucémica se ha asociado con mayores niveles de estrés oxidativo y disfunción endotelial, factores implicados en el desarrollo de la ECV. Pero es posible que, además, la variabilidad glucémica incremente el riesgo de eventos CV debido al aumento de hipoglucemias graves, cuya evidencia cada vez es mayor.

No hay dudas de que el tratamiento intensivo reduce las complicaciones microvasculares tanto en la DM1⁴⁰ como en la DM2⁴¹. En el estudio DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*), el tratamiento intensivo con insulino terapia en DM1 se asoció con reducción de eventos CV⁴².

El ensayo clínico de referencia en cuanto a insulina y riesgo CV es el estudio ORIGIN⁴³ (*Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention*). La hipótesis inicial de este estudio era que la insulinización precoz frente al tratamiento estándar era capaz de reducir los eventos CV. En este estudio se incluyeron 12.537 pacientes con DM2, tolerancia alterada a la glucosa y glucemia basal alterada que ya habían experimentado un evento CV (59% de los pacientes) o bien tenían alto riesgo CV (41% de los pacientes). La tasa de eventos CV 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; IC 0,94-1,11). En el grupo de tratamiento con insulina aumentó



de forma significativa el número y la gravedad de las hipoglucemias, así como el peso. La tasa de evolución de prediabetes a diabetes fue menor en el grupo que recibió insulina de forma significativa.

El estudio DEVOTE⁴⁴ fue diseñado para evaluar la seguridad CV de degludec frente a glargina en pacientes con DM2 y alto riesgo CV. Degludec demostró ser superior a glargina en cuanto al MACE de tres puntos (mortalidad CV, ictus no fatal e infarto no fatal) (HR: 0,91; IC 95%: 0,78-1,06; $p < 0,001$). Las hipoglucemias graves fueron menos frecuentes en el grupo de degludec de forma estadísticamente significativa (HR: 0,6; IC 95%: 0,48-0,76; $p < 0,001$), así como también fue menos frecuente el tener dos o más hipoglucemias graves en el grupo de degludec. En el grupo de degludec hubo menos hipoglucemias graves nocturnas (HR: 0,47; IC 95%: 0,31-0,73; $p < 0,001$).

En un análisis secundario de este estudio⁴⁵ (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. En otro de los análisis secundarios del DEVOTE⁴⁶ (DEVOTE-3) se pone de relieve la relación entre hipoglucemias graves y mortalidad por cualquier causa; sin embargo, no se aclara la naturaleza de esta relación.

Más recientemente se publicó el estudio CONCLUDE⁴⁷, que aunque no fue un estudio de seguridad CV, aportó datos sobre el riesgo de hipoglucemias con dos insulinas basales. Su objetivo primario fue la tasa de hipoglucemias con insulina degludec U200 e insulina glargina U300. En el ensayo CONCLUDE, 1.609 pacientes con DM2 fueron aleatorizados a degludec 200 U/ml (degludec U200) o glargina U300. Durante el periodo de mantenimiento, la HbA_{1c} mejoró en una medida similar en los dos grupos sin diferencia significativa en la tasa de hipoglucemia general (la variable principal del estudio), mientras que las tasas de hipoglucemia sintomática nocturna y grave (variables secundarias) fueron más bajas con degludec U200 que con glargina U300. Al no cum-

plirse el objetivo principal de diferencias en la tasa de hipoglucemias, los análisis de los objetivos secundarios fueron exploratorios. El diseño del estudio tuvo que ser modificado debido a la falta de fiabilidad de los glucómetros utilizados inicialmente en el ensayo, particularmente en los rangos bajos de glucosa en sangre, por lo que no se pueden excluir las posibles implicaciones de estos cambios en la posterior realización del ensayo.

Con los datos actuales, el uso de insulina degludec o glargina no se asocia a aumento de riesgo CV en pacientes con DM2 y perfil de alto riesgo.

4. Cirugía metabólica

La cirugía metabólica es muy efectiva para mejorar el control glucémico en pacientes con DM2 y con frecuencia produce remisión de la enfermedad. Los beneficios incluyen además una reducción de peso muy superior a la que se consigue con el tratamiento no quirúrgico, así como una disminución en el número de fármacos antihiperoglucemiantes. Los resultados de un metaanálisis reciente demuestran que la cirugía bariátrica en pacientes con DM2 incrementó la remisión de la diabetes y redujo las complicaciones microvasculares y macrovasculares en comparación con el tratamiento no quirúrgico⁴⁸. Actualmente, la recomendación de cirugía metabólica en pacientes con DM2 es para aquellos pacientes con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg m² que no han conseguido un adecuado control glucémico a pesar de modificación del estilo de vida e intensificación con fármacos antihiperoglucemiantes.

5. Enfermedad renal diabética. Importancia de la estimación de la función renal y la albuminuria en el paciente con diabetes mellitus tipo 2

5.1. Valoración de la afectación renal: ¿cómo?

La ER se define como la presencia de alteraciones

de la estructura o función renal durante al menos tres meses y con implicaciones para la salud.

El grado de la ERC y su capacidad evolutiva se estiman mediante la determinación de la creatinina plasmática y el cálculo del FGe (ml/min/1,73 m²) y del cociente albúmina/creatinina en orina (mg/g o mmg/mmol).

El pronóstico y la capacidad evolutiva de la afectación renal vienen marcados por esta doble dimensión. Esta estratificación del riesgo de la afectación renal es válida tanto para diabéticos como para no diabéticos, mostrando unas categorías de riesgo.

Dado que la mayoría de los pacientes con diabetes reciben fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona con el objetivo de conseguir mayor cardioprotección y nefroprotección, es recomendable la inclusión de la determinación de potasio sérico o plasmático en los controles analíticos habituales. Ello ayudará a evaluar la función renal (mediante el FGe), la posibilidad de progresión (albuminuria), el ajuste de dosis de algunos de los tratamientos hipoglucemiantes y para estimar el riesgo de posibilidad de desarrollo de hipercalemia.

5.2. ¿Qué tipo de ecuación utilizar para la estimación del filtrado glomerular?

La valoración de la estimación de la función renal se deberá realizar preferiblemente mediante la ecuación CKD-EPI (fórmula derivada del Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) los resultados producen menor infraestimación que la fórmula MDRD (fórmula derivada del estudio Modification of Diet in Renal Disease Study).

El uso de ecuaciones derivadas de la creatinina no es adecuado en pacientes con peso corporal extremo (IMC < 19 kg/m² o > 35 kg/m²) o amputaciones. En estos casos, para el cálculo de la función renal se requiere aclaramiento de creatinina con orina de 24 h. No existen suficientes

estudios para definir la fórmula más adecuada en los diabéticos obesos, y ello puede ser una dificultad especialmente en diabéticos con IMC > 30 kg/m², en los que las ecuaciones derivadas de la creatinina pueden infraestimar en mayor o menor grado la función renal, lo cual puede tener consecuencias en la dosificación y prescripción de algunos hipoglucemiantes.

5.3. ¿Cuál es la mejor muestra para estimar la albuminuria?

La albuminuria se estimará mediante el cociente albúmina/creatinina en orina en una muestra aislada. Cualquier muestra de orina puede ser válida, pero la primera muestra de la mañana muestra menor variabilidad.

5.4. ¿Con qué frecuencia se debe relizar la estimación de la función renal en el paciente con diabetes tipo 2?

El FGe, creatinina, potasio sérico y la albuminuria se realizarán:

- En el momento del diagnóstico de la DM2.
- Junto a los controles habituales y, en cualquier caso, una vez al año.
- Cuando se vaya a iniciar un tratamiento hipoglucemiante que pueda requerir ajuste de dosificación.
- 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., depleción excesiva por diuréticos, hipotensión, vómitos, uso de antiinflamatorios no esteroideos...).
- Ante la aparición de episodios de hipoglucemia inesperados, en ausencia de cambios en la medicación antidiabética.



- Cuando las necesidades de insulina se reducen de modo consistente a lo largo del tiempo (< 3 meses).
- Al iniciar tratamiento con iSGLT2, debiendo realizar una evaluación posterior de la función renal entre el primer y tercer mes tras el comienzo de la terapia.

5.5. Fármacos de elección en la enfermedad renal diabética

Siempre 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 más arriba eran superponibles. Pero las evidencias muestran que se puede llevar a cabo un tratamiento muy eficaz desde el punto de vista del control de la glucemia en ayunas, glucemia posprandial y HbA_{1c}, y sin embargo observar un aumento en el riesgo cardiorenal (obesidad, aumento en los requerimientos de insulina, progresión de la proteinuria o arterioesclerosis).

Por tanto, es evidente que los fármacos antihiper-glucemiantes no son todos iguales entre sí, y no solo porque su potencia metabólica sea distinta, sino porque tienen efectos muy diferentes sobre el riesgo cardiorenal:

- Desde el punto de vista de la 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 la masa renal se reduce la cantidad de glucosa filtrada y la de glucosa reabsorbida. En todos los demás casos la ERC tiende a producir aumento de los efectos metabólicos (tendencia a la hipoglucemia), ya sea por acúmulo del fármaco o de sus metabolitos, o por aumento en la vida media de la insulina endógena o exógena. La mayor

parte de los fármacos cuyo uso no se recomienda en la ERC son los que tienen la capacidad de causar hipoglucemias.

- Desde el punto de vista de la eficacia en la reducción del riesgo cardiorenal, son pocos los ensayos clínicos realizados en pacientes con ERC diabética con *end-points* renales. El riesgo cardiorenal viene determinado por la resistencia a la insulina y por la propia lesión renal. En DM2 con ERC, si bien es cierto que la filtración y la reabsorción global de glucosa están reducidas, el transporte de glucosa por nefrona 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. El bloqueo específico del transporte de glucosa con iSGLT2 ha demostrado capacidad para reducir la resistencia a la insulina y sus efectos sobre la tensión arterial y el peso, así como el daño endotelial mediado por monocitos-macrófagos en modelos animales de DM2 y el riesgo cardiorenal.

Por tanto, la eficacia en la reducción del riesgo cardiorenal que normalmente acompaña a la eficacia en el control metabólico puede aparecer disociada en la ERC.

En la actualidad existen pocos estudios que hayan demostrado en su objetivo primario disminución de eventos mayores renales; los principales son el CREDENCE, DAPA CKD, SCORED, ya comentados anteriormente, y el FIDELIO.

En el estudio FIDELIO-DKD⁴⁹ se evaluó el efecto del antagonista de receptor selectivo de mineralocorticoide finerenona en los eventos renales y CV en pacientes con ERC y DM2 con bloqueo optimizado del sistema renina-angiotensina. Comparado con placebo, finerenona redujo el criterio de valoración principal combinado renal y CV. En este análisis, los investigadores reportan el efecto de finerenona en la evolución CV en pacientes con y sin ECV aterosclerótica.

El FIDELIO-DKD fue un estudio aleatorizado, doble enmascarado y controlado con placebo que incluyó a pacientes con DM2, índice albúmina/creatinina urinario de 30-5.000 mg/g y una tasa de FG ≥ 25 a < 75 ml/min/1,73 m², tratados con bloqueo optimizado del sistema renina-angiotensina. Los pacientes con diagnóstico clínico de la insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida fueron excluidos. Los pacientes fueron aleatorizados en relación 1:1 a recibir finerenona o placebo. El criterio de valoración principal, evaluado en un análisis de tiempo hasta el evento, fue la insuficiencia renal, una disminución sostenida de al menos el 40% en la TFGe desde el inicio, o la muerte por causas renales. Los análisis preespecificados incluyeron los componentes individuales de este compuesto y los criterios de valoración de acuerdo a la historia de ECV en el momento del ingreso.

Se evaluaron un total de 13.911 pacientes y se aleatorizaron 5.674; el 45,9% tenía historia de ECV.

Tras un seguimiento de 2,6 años, finerenona redujo el riesgo del criterio de valoración principal compuesto comparado con el placebo (HR: 0.82; IC 95%:0.73-0.93; P=0.001), sin interacción significativa entre los pacientes con o sin ECV.

6. Propuesta de tratamiento

La siguiente propuesta de tratamiento para los pacientes con alto o muy alto riesgo CV, IC o ERD, desde el Grupo de Trabajo de Diabetes y Obesidad de la Sociedad Española de Cardiología, se ha hecho desde un enfoque multidisciplinar con la participación de endocrinos, internistas, médicos de familia, nefrólogos y, por supuesto, cardiólogos.

Esta propuesta se publicó en 2019⁵⁰ y se actualizó en 2020⁵¹ debido a la velocidad de aparición de publicaciones con resultados favorables en este campo.

El algoritmo terapéutico presentado (Fig. 1) se basa en los resultados de seguridad y eficacia CV de los fármacos que han evidenciado los estudios aleato-

rizados publicados hasta la fecha, así como en las características de los pacientes incluidos en ellos.

Hay fármacos que no aparecen en el algoritmo porque no han demostrado seguridad o eficacia CV, porque están pendientes de demostrarlas en estudios en marcha o porque han mostrado un aumento de RCV (como las SU) o un aumento de IC (como la pioglitazona).

Se hace hincapié en este posicionamiento en la concienciación de la existencia del riesgo continuo en estos pacientes para desarrollar IC, ERD y aterosclerosis que deriva en MACE —muerte CV, IAM o ictus no fatal—, y en otros fenómenos aterotrombóticos como la hospitalización por angina inestable o necesidad de nueva revascularización. Este riesgo es minimizado por los fármacos que se ponen en el primer escalón terapéutico de forma global a través de diferentes mecanismos de acción y como ha demostrado la evidencia; algunos de ellos actúan más en la prevención y tratamiento de la IC o ERD, y otros más sobre la prevención de nuevos eventos aterotrombóticos. Como se puede ver en la figura 1, el riesgo de estas complicaciones no desaparece a lo largo del tiempo, resaltando que cualquier paciente con DM2 puede desarrollar estas complicaciones durante su evolución.

Se resalta también que el control metabólico no consiste solo en el control de la HbA_{1c}, e introducimos el IMC como parte de ese control. Según todo esto, se realiza la siguiente recomendación.

6.1. Definición de control metabólico

6.1.1. Recomendación

Se propone un cambio en la definición de control metabólico, ampliándola a un objetivo combinado de control glucémico, reducción ponderal y ausencia de hipoglucemias. El objetivo consiste en:

- HbA_{1c} $\leq 6,5\%$ si puede conseguirse con fármacos que no induzcan hipoglucemias o ganancia de



peso. En caso contrario, incrementar el objetivo de HbA_{1c} a $\leq 7\%$ (o superior en pacientes con alto riesgo de hipoglucemia grave).

- Evitar hipoglucemias: no usar SU, glinidas ni insulina rápida, y limitar las insulinas basales a pacientes que no consiguen un adecuado control glucémico a pesar de la intensificación con antihiperglucemiantes cardioprotectores.

- Promover una pérdida de peso del 10% en 1 año en pacientes con IMC ≥ 25 kg/m² o perímetro abdominal aumentado (≥ 102 cm en varones y ≥ 88 cm en mujeres). En el resto de pacientes (salvo fragilidad), evitar el aumento de peso. Este objetivo puede contribuir además a lograr otros objetivos generales del paciente, como el control de LDL o PA. Intentar un objetivo final de IMC < 25 kg/m² es poco realista y no factible en la mayoría de los pacientes.

6.1.2. Bases de la recomendación

- HbA_{1c}: el control glucémico intensivo reduce las complicaciones microvasculares de la DM2, pero los datos sobre la reducción del riesgo CV son menos claros.
- Ausencia de hipoglucemias: las hipoglucemias graves se han asociado en múltiples ensayos con un aumento de la morbimortalidad CV y mortalidad por todas las causas, por lo que es prioritario evitar los fármacos que inducen hipoglucemias en pacientes con DM2 y alto riesgo CV.
- Reducción ponderal: el riesgo CV en la DM2 aumenta exponencialmente a medida que el IMC se eleva en población caucásica por encima de 25 kg/m² y el perímetro de cintura (PC) se incrementa por encima de 94 cm en varones y 80 cm en mujeres, aunque el riesgo se considera muy alto con PC ≥ 102 cm en varones y 88 cm en mujeres⁵². El exceso de peso es la norma en individuos con DM2, y se estima que el 50 y el 80% tienen IMC ≥ 30 y 25 kg/m², respectivamente⁵³. En el estudio Di@bet.es⁵⁴, la prevalencia de obesidad y de obesidad abdominal en los españoles con DM2 alcanza el 50 y el 68%, respectivamente. La pérdida de peso (5-15% del peso basal, aunque mayores pérdidas inducen mayores beneficios) reduce la glucolipotoxicidad y, por tanto, mejora la sensibilidad a la insulina, el control glucémico, la PA y el perfil lipídico, y disminuye la necesidad de fármacos antihiperglucemiantes en pacientes con DM2, ya sea mediante modificación del estilo de vida, fármacos o cirugía bariátrica.

las autoridades sanitarias a eliminar el criterio de IMC > 30 kg/m² para financiar arGLP-1 a pacientes con DM2 y muy alto riesgo CV, ya que supone una discriminación negativa, no sustentada por la evidencia científica, para el subgrupo de pacientes con IMC < 30 kg/m² y muy alto riesgo CV.

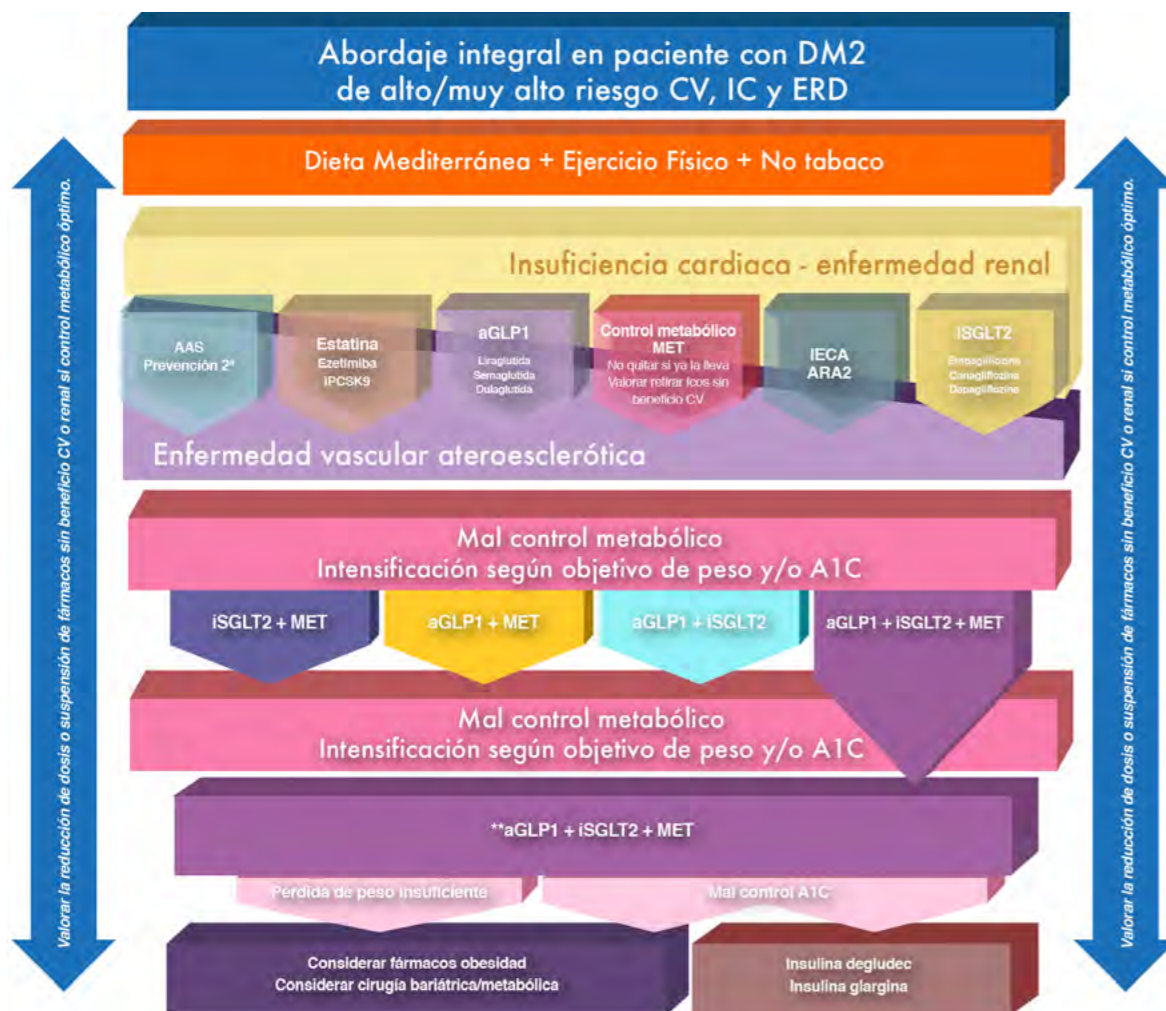
- Escenario 2 (paciente con tratamiento previo): se mantendrá la metformina si la tuviere y se intentará reducir o suspender aquellos fármacos sin beneficio CV demostrado (SU, glinidas, iDPP-4, insulina), sustituyéndolos por fármacos cardioprotectores. Los arGLP-1 son intrínsecamente resistentes a la inactivación por la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), por lo que añadir un iDPP-4 a un arGLP-1 tiene un efecto nulo. Por otro lado, si se prescribe un arGLP-1 a un paciente que está siendo tratado con un iDPP-4, debe suspenderse este último (*switch*). Pioglitazona debe suspenderse en pacientes con riesgo de IC.

- Modo de intensificación: si la HbA_{1c} del paciente está $\geq 1,5\%$ por encima del objetivo de control glucémico, entonces la intensificación se hará con dos fármacos en lugar de uno. Se dará prioridad a la intensificación con arGLP-1, iSGLT2 y metformina, de tal modo que si se llega a la triple terapia la combinación de elección será arGLP-1 + iSGLT2 + metformina, excepto contraindicación para alguno de estos fármacos. En contra de la valoración subjetiva sobre la eficacia relativa publicada por la American Diabetes Association (ADA) (considerando a la insulina como el fármaco más potente y a las SU superiores a iSGLT-2), en diversos ensayos clínicos aleatorizados se ha demostrado la superioridad de los arGLP-1 en el control glucémico, pérdida de peso y descenso de PA frente a todos los grupos terapéuticos, incluida la insulina basal, además de un menor riesgo de hipoglucemias que SU o insulina. Del mismo modo, los iSGLT2 han mostrado superioridad a largo plazo en el control glucémico, reducción de peso y PA frente a las SU o iDPP-4, además de un menor riesgo de hipoglucemias que las SU. En pacientes con contraindicación o intolerancia a arGLP-1, se pueden utilizar iDPP-4,

6.2. Explicación de la doble y triple terapia

6.2.1. Recomendación

- Escenario 1 (paciente naive): se priorizará el uso de fármacos antihiperglucemiantes cardioprotectores (arGLP-1, iSGLT2), solos o en combinación. Desde este documento de consenso instamos a



** En caso de contraindicación o intolerancia a aGLP1 valorar iDPP4 como alternativa terapéutica por su efecto neutro sobre peso, hipoglucemias y riesgo CV

MET: Metformina
iSGLT2: Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2
aGLP1: Análogos del péptido similar al glucagón tipo 1
CV: Cardiovascular
IC: Insuficiencia cardiaca
ERD: Enfermedad renal diabética



dado su efecto neutro sobre eventos CV, peso e hipoglucemias.

6.2.2. Bases de la recomendación

La probabilidad de conseguir un descenso de la HbA_{1c} superior a 1,5 puntos porcentuales con un solo fármaco es muy baja, por lo que se recomienda la intensificación con dos fármacos simultáneamente en pacientes con HbA_{1c} \geq 1,5% por encima del objetivo. En el resto de casos se puede intensificar con un fármaco.

Como se ha comentado anteriormente, varios arGLP-1 (liraglutida, semaglutida, albiglutida y dulaglutida) y los iSGLT2 han mostrado beneficio CV en pacientes con DM2 y alto riesgo CV, independientemente de su IMC, por lo que en el momento actual limitar la financiación de los arGLP-1 a pacientes con IMC > 30 no tiene soporte científico. La metformina mostró una reducción de la morbimortalidad CV en un pequeño grupo de pacientes con sobrepeso (n = 342) en el estudio UKPDS⁵⁵ frente a dieta, SU o insulinas de primera generación, resultado que hoy sería insuficiente para cualquier agencia reguladora por el propio diseño del estudio. Por otra parte, aunque en los estudios de seguridad CV con arGLP-1 o iSGLT2 un 75% de los pacientes estaban en tratamiento con metformina, el beneficio CV también se vio en el subgrupo que no estaba con este fármaco, lo que sugiere que el efecto cardioprotector de estos fármacos es independiente de su combinación con la metformina.

Respecto a la pioglitazona, aunque en el estudio PROACTIVE¹³ el objetivo secundario compuesto por muerte CV, IAM o ictus no mortal se redujo de forma significativa un 16% en los pacientes con DM y ECV, el incremento del riesgo de IC y aumento de peso por este fármaco hace que no tenga un perfil riesgo-beneficio favorable en pacientes con ECV, al menos con la dosis de 45 mg utilizada en dicho estudio.

6.3. Explicación de la elección de inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa tipo 4 con FG < 15 ml/min

6.3.1. Recomendación

En pacientes con FG < 15 ml/min, prescribir iDPP-4.

6.3.2. Bases de la recomendación

En pacientes con ERC en estadio V existen pocas alternativas terapéuticas, salvo la insulina. Aunque hay datos limitados con arGLP-1 en fases avanzadas de ERC, actualmente no está indicado su uso en pacientes con ERC en estadio V. Los iDPP-4 representan una clase farmacológica que puede utilizarse (con ajuste de dosis; salvo la linagliptina, que no lo precisa) en pacientes con ERC en estadio V, incluyendo la diálisis, cumpliendo además los criterios de seguridad CV y efecto neutro sobre peso e hipoglucemias.

6.4. Explicación de elección de la insulina

6.4.1. Recomendación

En pacientes con DM2 y ECV o alto riesgo CV que no se controlan tras la intensificación a triple terapia con fármacos cardioprotectores y no son candidatos a fármacos para la obesidad o cirugía metabólica, se iniciará insulino terapia basal con insulina degludec, dado que, aunque es igual en resultados de seguridad CV que la insulina glargina U100, consigue una reducción significativa del riesgo de hipoglucemias graves totales y nocturnas. Como se comentó anteriormente, en el estudio CONCLUDE⁴⁷ la HbA_{1c} mejoró en una medida similar en los dos grupos (degludec U200 vs. glargina 300), sin diferencia significativa en la tasa de hipoglucemia general (la variable principal del estudio), mientras que las tasas de hipoglucemia sintomática nocturna y grave (variables secundarias) fueron más bajas con degludec U200 que con glargina U300. Al no cumplirse el objetivo principal de diferencias en la tasa de hipoglucemias, los análisis de los objetivos secundarios fueron exploratorios

6.4.2. Bases de la recomendación

Recomendamos utilizar la insulina degludec como

insulina de elección o la insulina glargina. La insulino terapia es sinérgica con la triple terapia metformina (MET) + iSGLT-2 + arGLP-1, por lo que se recomienda, si no hay contraindicación, mantener los tres fármacos al iniciar insulina basal.

6.5. Explicación de indicación de cirugía bariátrica/metabólica

6.5.1. Recomendación

- Se recomienda tratamiento con fármacos para la obesidad (preferentemente liraglutida a dosis de 3 mg u orlistat como segunda opción) en pacientes con DM2 y ECV que no han logrado el objetivo de pérdida de peso. La pérdida ponderal con fármacos para la obesidad también puede mejorar el control glucémico y reducir la necesidad de intensificar la terapia antihiper glucemiante con insulina.
- Se recomienda cirugía bariátrica/metabólica en pacientes con IMC \geq 30 kg/m² que no han conseguido un adecuado control glucémico (cirugía metabólica) o pérdida ponderal (cirugía bariátrica) a pesar de modificación de estilo de vida e intensificación con fármacos antihiper glucemiante que inducen pérdida de peso o fármacos para la obesidad.

6.5.2. Bases de la recomendación

En España se comercializan tres fármacos para el tratamiento de la obesidad: orlistat, liraglutida 3 mg y la combinación de bupropión-naltrexona. Todos ellos consiguen una pérdida de peso > 10% con mayor probabilidad que el placebo y además reducen la HbA_{1c} de forma significativa en pacientes con DM2. Orlistat no tiene estudio de seguridad CV, aunque induce mejoría de varios factores de riesgo CV en pacientes con obesidad y DM2. El estudio de seguridad CV de bupropión-naltrexona (LIGHT) fue interrumpido prematuramente por rotura de confidencialidad, por lo que a fecha de hoy carecemos de datos CV con este fármaco. El principal problema de bupropión-naltrexona es el incremento de la PA en algunos pacientes, lo cual limita su uso. Liraglutida 3 mg no tiene estudio de seguridad

CV, aunque en su ficha técnica se han incluido los datos favorables del estudio LEADER³³, realizado con la dosis de 1,8 mg. Estos datos, junto a su perfil cardiometabólico favorable, hace que liraglutida sea el fármaco de elección si es necesario intensificar el tratamiento para la pérdida de peso. En caso de tratamiento previo con liraglutida, se incrementará la dosis hasta 3 mg, y en caso de otro arGLP-1, valorar el cambio a liraglutida 3 mg.

La cirugía metabólica es muy efectiva para mejorar el control glucémico en pacientes con DM2 y con frecuencia produce remisión de la enfermedad. Los efectos pueden mantenerse durante al menos 5 años. Los beneficios incluyen además una reducción de peso muy superior a la que consigue el tratamiento no quirúrgico, así como una disminución en el número de fármacos antihiper glucemiante. En un reciente metaanálisis, la cirugía bariátrica en pacientes con DM2 incrementó la remisión de la diabetes y redujo las complicaciones microvasculares y macrovasculares en comparación con el tratamiento no quirúrgico.

Por todo lo anteriormente explicado, en esta propuesta de tratamiento se pretende recomendar la elección de los fármacos más beneficiosos según el perfil del paciente a tratar, no limitándose la recomendación a fármacos antihiper glucemiante, sino también a todos aquellos que han demostrado un beneficio en estos pacientes.

Todos los fármacos se ordenan bajo la barra, codificados por colores. Los iSGLT2 e IECA/ARA2 tendrían un efecto predominantemente cardionefro protector, y los arGLP-1, hipolipemiantes y el ácido acetilsalicílico (AAS) tendrían un efecto predominante de protección de aterosclerosis.

El control metabólico se ha situado simétrico en la figura, no como objetivo central, sino como coadyuvante al efecto protector CV de todos los demás fármacos.

Las flechas laterales bidireccionales indican que es posible la supresión de fármacos sin beneficio CV/renal si se logra un control metabólico óptimo.



7. Conclusiones

Considerando que los cardiólogos tratamos alrededor de un 35% de pacientes en prevención secundaria que tienen DM2 y que el riesgo de mortalidad en estos pacientes es por lo menos tres veces mayor en comparación con los pacientes en prevención secundaria sin DM2; considerando también que sobre el 40% de los pacientes con IC tienen DM2 y que esta condición confiere de forma significativa más riesgo de hospitalizaciones por IC, muerte CV y muerte por cualquier causa, y por último, considerando que cada vez hay más evidencia sobre la relación de la DM2 con la fibrilación auricular, es sorprendente que los resultados positivos de los estudios comentados anteriormente hayan tenido solo un pequeño impacto en el tratamiento de nuestros pacientes con DM2.

Sin duda, esto es algo a mejorar, porque la DM2 confiere un peor pronóstico a estos pacientes y ahora tenemos herramientas para mejorarlo.

Esta mejoría del pronóstico viene dada no solo por el mejor control metabólico que se da a estos pacientes, sino también por el beneficio CV y de cardionefroprotección, que además es independiente de las cifras de HbA_{1c} que se alcancen.

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, la nefroprotección 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 dos familias de fármacos: los iSGLT2 y los arGLP-1.

La consecuencia de esta ruptura en el abordaje de la diabetes va más allá de lo anteriormente mencionado. 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 prevención secundaria con menos evidencia de beneficio, por lo que no hay que privarles de ellos.

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

Además, cada vez tenemos más evidencia de que el beneficio de estos fármacos en cuanto a la reducción del riesgo CV se da en grupos de poblaciones cada vez más amplios:

- En prevención primaria y en prevención secundaria.
- Pacientes sin DM2 con IC y FE reducida, a la espera de lo que pase en la IC y FE preservada.
- Pacientes con ERD y no diabética.
- Sin duda, es un punto de inflexión en la medicina CV que nos debe hacer cambiar nuestra práctica clínica e incorporar este abordaje integral en nuestros pacientes con DM2, para darles mejor calidad de vida y disminuir sus complicaciones CV.

Bibliografía

- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:580-91.
- Gaede P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving H-H, 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;59:2298-307.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year follow up of intensive glucose control in type 2. *New Engl J Med.* 2008;359:1565-76.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al.; for the PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368:1279-990.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:111-88.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):854-65. Erratum in: *Lancet* 1998 Nov 7;352(9139):1558. PMID: 9742977.
- Pladevall M, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-72.
- Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, Bonora E, Del Prato E, Maggioni A, et al.; Thiazolidinediones Or Sulfonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial (TOSCA.IT) study group; Italian Diabetes Society. 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;5:887-97.
- Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2002;359:2072-7.
- Acarbose for the prevention of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: the Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) Trial. Chiasson JL. *Endocr Pract.* 2006 Jan-Feb;12 Suppl 1:25-30. doi: 10.4158/EP.12.S1.25.
- Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, Chiasson J-L, Feng H, Ge J, 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;5:877-86.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, 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 randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279-89.
- Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1321-1331. doi:10.1056/NEJMoa1506930.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al.; for the TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:232-42.
- 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/Drug-Safety/ucm486096.htm>
- White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:1327-35.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369:1317-26.
- Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of lina-gliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321:69-79.
- Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al.; CAROLINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(12):1155-66.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-28.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Matthews M. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:323-34.
- Neal B, Perkovi B, Mahaffey KW, Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644-57.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE TIMI 58). *N Engl J Med.* 2019;380:347-57.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-2306. doi:10.1056/NEJMoa1811744.
- McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008.
- Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, Masiukiewicz U, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al.; On behalf of the VERTIS CV Investigators. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: results of the VERTIS CV Trial. *Circulation.* 2020;142:2205-15.
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46.
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;384(2):117-28.



31. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2021;384(2):129-39.
32. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247-57.
33. Marso SP, Daniels GH, Brown Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-22.
34. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-44.
35. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al; EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1228-39.
36. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al.; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10157):1519-29.
37. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121-30.
38. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(9):841-51.
39. 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.
40. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353:2643-53.
41. 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;359:1577-89.
42. 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.
43. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367:319-28.
44. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:723-32.
45. Zinman B, Marso SP, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, et al. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). *Diabetologia.* 2018;61:48-57.
46. Pieber TR, Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, et al.; for DEVOTE Study Group. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia.* 2018;61:58-65.
47. Phillis-Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K, Bajaj HS, Leiter LA, Hansen MV, et al.; CONCLUDE Study Group. Risk of hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head CONCLUDE trial. *Diabetologia.* 2020;63(4):698-710.
48. Sheng B, Truong K, Spittler H, Zhang L, Tong X, Chen L. The Long-Term Effects of Bariatric Surgery on Type 2 Diabetes Remission, Microvascular and Macrovascular Complications, and Mortality: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg.* 2017;27:2724-32.
49. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219-29.
50. Castro A, Marzal D, Arrarte V, Campuzano R, Dalmau R, Fernández R, et al. Abordaje integral del paciente con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular o de muy alto riesgo cardiovascular. *REC Cardio Clinics.* 2019;54(3):183-92.
51. Campuzano R, Castro A, Arrarte V, de Pablo C, Marzal D, Fernández R, et al. Selección de lo mejor de 2020 en riesgo vascular y rehabilitación cardiaca. *REC Cardio Clinics.* 2021;56 Supl 1:27-34.
52. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, Nadolsky K, Pessah-Pollack R, Plodkowski R; Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract.* 2016;22 (Suppl 3):1-203.
53. Gorgojo Martínez JJ. Relevance of weight in the management of patients with type 2 diabetes mellitus: towards an adipocentric approach to diabetes. *Med Clin (Barc).* 2016;147 (Suppl 1):8-16.
54. Prevalence of obesity, diabetes and other cardiovascular risk factors in Andalusia (southern Spain). Comparison with national prevalence data. The Di@bet.es study. Valdés S, García-Torres F, Maldonado-Araque C, Goday A, Calle-Pascual A, Soriguer F, Castaño L, Catalá M, Gomis R, Rojo-Martínez G; Di@bet.es study group. *Rev Esp Cardiol. (Engl Ed).* 2014 Jun;67(6):442-8. doi:10.1016/j.rec.2013.09.029. Epub 2014 Feb 26. PMID: 24863592.
55. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. [No authors listed]. *Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):854-65.

02

Artículos de la bibliografía internacional comentados

Dr. Vicente Arrarte Esteban

1. Evolución de la diabetes desde 1980 hasta 2014

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. Lancet. 2016;387(10027):1513-30.

En este estudio se incluyeron datos de 4.372.000 adultos de 146 países. La prevalencia mundial de diabetes estandarizada por edad aumentó del 4,3% en 1980 al 9,0% en 2014 en hombres y del 5 al 7,9% en mujeres, lo que supone un incremento de adultos con diabetes de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014. Este aumento sostenido en los últimos años, junto con el envejecimiento de la población, hacen prever que en los próximos años se cuadruplicará el número de adultos con diabetes en todo el mundo, en lugar de contenerse o reducirse, sobre todo en los países con ingresos bajos o medios. Las nuevas terapias ayudarán a reducir las complicaciones cardiovasculares de estos pacientes, pero no la incidencia, si bien los países que cuenten con más afectados no tendrán las mismas posibilidades por motivos económicos.

1.1. Comentario

Es importante conocer la situación de partida de la pandemia de la diabetes. En este estudio se aportan datos objetivos de la situación justo antes de la aparición de las nuevas terapias que demostraron reducir la morbimortalidad cardiovascular asociada.



2. iSGLT2 en objetivos cardiovasculares y renales en pacientes con diabetes tipo 2. Metaanálisis

McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2021;6(2):148-58.

En este metaanálisis se incluyen seis ensayos clínicos con 46.969 pacientes con diabetes tipo 2, de los cuales un 66,2% tenía enfermedad aterosclerótica diagnosticada previamente. Se profundiza en toda la evidencia disponible hasta la actualidad en la familia de fármacos actualmente disponibles de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) en ensayos clínicos con objetivos cardiovasculares y renales, en especial en la evidencia sobre la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares; los resultados en la reducción de mortalidad cardiovascular, en cambio, no son homogéneos. El mayor beneficio consistente en todos los ensayos del metaanálisis fue en términos de reducción en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y enlentecimiento del deterioro de la función renal. La presencia o ausencia de enfermedad aterosclerótica previa no modificó los resultados de los objetivos estudiados.

2.1. Comentario

Sin duda, el tratamiento de la diabetes tipo 2 cambió radicalmente desde la aparición del estudio EMPA-REG. Después de la empagliflozina se sumaron resultados favorables de otras moléculas de la misma familia, como canagliflozina, dapagliflozina y ertugliflozina. Los iSGLT2 demostraron una reducción de la morbimortalidad cardiovascular no conocida hasta entonces en esta enfermedad. Su diana terapéutica inicial por su efecto glucosúrico en el control metabólico ha dado paso a numerosos beneficios.

3. iSGLT2 en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Metaanálisis

Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020;396(10254):819-29.

En este metaanálisis se estudia la evidencia obtenida de los dos grandes ensayos con dapagliflozina y empagliflozina, que suman en total 8.474 pacientes: 3.995 con diabetes tipo 2 y 4.479 sin el diagnóstico de diabetes tipo 2. Si bien en el ensayo DAPA-HF solo se obtiene una tendencia a la mejoría en los objetivos renales y en el EMPEROR-Reduced solamente se aprecia una tendencia no significativa en la reducción de la mortalidad, en ambos se aprecia el efecto de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) utilizados en cada uno en la reducción de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, que sugiere también una mejora de los objetivos renales y reducción de muerte por cualquier causa y por causa cardiovascular. Aunque no se conocen los mecanismos exactos por los cuales los iSGLT2 ejercen sus beneficios en estas poblaciones, podrían deberse a efectos cardioprotectores y nefroprotectores, con acción sobre el equilibrio de sodio, homeostasis y mitigación del estrés celular.

3.1. Comentario

Los espectaculares resultados con los iSGLT2 en términos de reducción de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca han generado nuevas hipótesis sobre el papel de estos fármacos en la insuficiencia cardíaca, incluso de forma directa, sin relacionarlo enteramente con la diabetes tipo 2. El primero de los estudios en ahondar en este campo fue el DAPA-HF, que abrió las puertas a los iSGLT2 para convertirse en un pilar fundamental en el tratamiento de esta enfermedad.

4. Comparación entre iSGLT2 y arGLP-1 en la prevención de eventos cardiovasculares y renales en pacientes con diabetes tipo 2. Metaanálisis

Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im KA, Goodrich EL, Furtado RHM, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019;139(17):2022-31.

Se analizaron un total de ocho ensayos clínicos con 77.242 pacientes: 42.920 (55,6%) de ensayos con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (arGLP-1) y 34.322 (44,4%) de ensayos con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2). Ambas terapias redujeron los eventos cardiovasculares mayores de forma similar (reducción del riesgo del 12% con arGLP-1 y del 11% con iSGLT2). La reducción fue del 14% en aquellos casos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, mientras que no se observó ningún efecto en los pacientes sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida. Los iSGLT2 redujeron el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, pero no los arGLP-1. Aunque ambos redujeron el riesgo de progresión de enfermedad renal, solo los iSGLT2 redujeron el resto de los objetivos renales (reducción del riesgo de empeoramiento del filtrado glomerular estimado, enfermedad renal terminal y muerte renal). Sus distintos perfiles de beneficios clínicos deben ser considerados en todo paciente con diabetes tipo 2.

4.1. Comentario

Tras los exitosos resultados con la empagliflozina en el ensayo EMPA-REG, poco tiempo después otra molécula de la familia de los arGLP-1 (liraglutida) conseguía grandes beneficios cardiovas-

culares en el ensayo LEADER. Desde entonces, en las principales guías de diabetes tipo 2 se recomienda, en primera línea, la utilización de los fármacos de ambas familias con beneficios cardiovasculares.



5. arGLP-1 en objetivos cardiovasculares y renales en pacientes con diabetes tipo 2. Metaanálisis

Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty K, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(10):776-85.

Se analizaron 27 publicaciones (siete de ellas de los principales ensayos clínicos en eventos cardiovasculares mayores [MACE]: muerte por cualquier causa, hospitalización por insuficiencia cardíaca y objetivos renales), con un total de 56.004 pacientes. Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (arGLP-1) demostraron ser seguros no incrementando el riesgo de hipoglucemia, pancreatitis o cáncer pancreático. Demostraron, además, beneficios cardiovasculares, en reducción de mortalidad y en objetivos renales. Al ser claramente cardioprotectores, el mecanismo parece deberse principalmente a un efecto antitrombótico. No se identificó heterogeneidad para conocer el efecto del tratamiento con arGLP-1 en MACE en pacientes de prevención primaria versus secundaria, lo que sugiere un efecto beneficioso independientemente de la presencia o ausencia de enfermedad cardiovascular establecida. Aunque la duración de la acción del fármaco no pareció modificar el efecto del tratamiento, se apreció una posible interacción por la estructura, con un efecto menor en MACE de medicamentos basados en exendina-4.

5.1. Comentario

A diferencia de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, los fármacos de la familia de los arGLP-1 difieren en estructura y duración de acción. En este metaanálisis se tuvieron en cuenta los datos de lixisenatida, exenatida, liraglutida, semaglutida, albiglutida, dulaglutida y semaglutida para analizar los principales objetivos cardiovasculares.

6. Obesidad: fisiopatología y manejo. Actualización

Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. J Am Coll Cardiol. 2018;71(1):69-84.

La pérdida de peso es un objetivo para mejorar el manejo de diferentes enfermedades crónicas, en especial de la diabetes tipo 2. Además, si bien la prevalencia de obesidad sigue en aumento, actualmente existen diferentes alternativas terapéuticas para su manejo. Debe comenzarse siempre con modificaciones en el estilo de vida, pero muchos pacientes no logran beneficios duraderos debido a la dificultad con la adherencia y adaptación fisiológica y neurohormonal del cuerpo en respuesta a la pérdida de peso. Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 con liraglutida, como fármaco con la mayor evidencia, tienen un papel en el tratamiento del paciente con obesidad, además de sus beneficios como tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2. También se suman otras terapias con evidencia, como orlistat, lorcaserina, fentermina/topiramato y naltrexona/bupropión, además de dispositivos médicos y la cirugía bariátrica. El balance beneficio-riesgo debe guiar las diferentes decisiones terapéuticas disponibles.

6.1. Comentario

En esta actualización se aporta toda la evidencia hasta su publicación sobre el manejo de la obesidad. La obesidad está fuertemente relacionada con la diabetes tipo 2, tanto como comorbilidad asociada como causa, dado que el exceso de niveles de adiposidad lleva a un mayor grado de la enfermedad. Además, también está asociada con numerosas enfermedades crónicas con empeoramiento de la calidad de vida, por lo que actualmente es indispensable conocer su tratamiento.

7. iPCSK9 en el manejo lipídico de pacientes con diabetes tipo 2. Revisión

Handelsman Y, Lepor NE. PCSK9 Inhibitors in Lipid Management of Patients With Diabetes Mellitus and High Cardiovascular Risk: A Review. J Am Heart Assoc. 2018;7(13):e008953.

La evidencia clínica sobre los estudios con inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) demuestra que este tipo de terapia es bien tolerada y conlleva una significativa reducción de los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL) en pacientes con diabetes tipo 2 incluso tratados con otras terapias (como estatinas a altas dosis u otra medicación hipolipemiente añadida), sin perder el control glucémico ni incrementar el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en aquellos que no la tuvieran previamente. Además, pueden prevenir o reducir los eventos cardiovasculares. En el subanálisis del ensayo FOURIER, con alirocumab en pacientes con diabetes tipo 2 o prediabetes, se encontró que evolocumab reducía significativamente el riesgo cardiovascular. En el ensayo ODYSSEY OUTCOMES, alirocumab también contó con una cohorte con diabetes tipo 2 y prediabetes, y también demostró beneficio en este tipo de pacientes. Por tanto, el tratamiento de la dislipemia del paciente con diabetes tipo 2 cuenta actualmente con alternativas terapéuticas con alto poder reductor de LDL con beneficios cardiovasculares. No se debe infravalorar el riesgo de estos pacientes, incluso sin evento cardiovascular añadido demostrado.

7.1. Comentario

En el tratamiento de la diabetes tipo 2 hay que tener en cuenta la comorbilidad asociada. Los niveles de lípidos deben considerarse en estos pacientes, en la mayoría de los casos, con los objetivos de los pacientes de muy alto riesgo vascular y, por tanto, con unos objetivos de colesterol LDL como mínimo por debajo de 55 mg/dl. Los iPCSK9 son una estrategia de gran eficacia.

8. COVID-19 y diabetes. Revisión

Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(9):782-92.

En los primeros datos de Wuhan con 1.561 pacientes ingresados, los diabéticos tenían más probabilidad de ingreso hospitalario en una unidad de cuidados intensivos o morir. Estos datos parecen repetirse en otras investigaciones, lo que confirma una vulnerabilidad de esta población ante la infección por la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19). El peor pronóstico de las personas con diabetes probablemente sea consecuencia de la naturaleza sindrómica de la enfermedad (hiperglucemia, vejez, comorbilidades...), siendo especialmente relevante la presencia de hipertensión arterial, obesidad y enfermedades cardiovasculares en este segmento de población, lo que la hace aún de mayor riesgo, al sumarse el riesgo propio de estas comorbilidades. La interrelación entre la diabetes y la COVID-19 debería impulsar más investigaciones para comprender en qué medida los mecanismos específicos del virus pueden causar un empeoramiento en el control glucémico, el desarrollo de diabetes de nuevo diagnóstico u otras complicaciones.

8.1. Comentario

En estos momentos no se puede obviar la relevancia de la infección por la COVID-19 y la repercusión observada en la evidencia en los pacientes con diabetes tipo 2, como queda plasmado en este artículo de revisión. Si bien no existe un mayor aumento de incidencia de la infección en los pacientes diabéticos, como en otras pandemias, sí son muy relevantes los datos que muestran que la diabetes es más común entre las personas infectadas y con mayores datos de gravedad.

