



# Proceso asistencial simplificado de la diabetes en el paciente con enfermedad cardiovascular

Directores

Domingo Marzal Martín / Iñaki Lekuona Goya /  
Luis Rodríguez Padial



# Proceso asistencial simplificado de la diabetes en el paciente con enfermedad cardiovascular

Directores

Domingo Marzal Martín

Iñaki Lekuona Goya

Luis Rodríguez Padial

Proceso asistencial simplificado de la diabetes en el paciente con enfermedad cardiovascular

© 2017 Sociedad Española de Cardiología

ISBN: 978-84-16269-31-0

SEC: 2017-C

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

# CONTENIDO

---

## Directores

---

7

## Autores

---

9

## Prólogo

---

11

## Capítulo 1

---

Diagnóstico, gestión integral de la diabetes y autocuidado 13

    Diagnóstico de la diabetes 13

        Consideraciones generales 13

        Estrategia de diagnóstico de la diabetes 15

    Gestión integral de la diabetes 19

        Introducción 19

## Capítulo 2

---

Objetivos y control global de la diabetes 31

    Introducción 31

    Estilo de vida 32

        La dieta y el control del peso 33

        Ejercicio 35

        Tabaco 37

        Conclusiones sobre la corrección del estilo  
        de vida en diabéticos 44

    Objetivos de control glucémico 46

        Consideraciones generales 46

        Monitorización del control glucémico 49

        Autocontrol 49

        Conclusiones sobre los objetivos de control glucémico 50

<b>Control de la presión arterial</b>	50
Consideraciones generales	50
Bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona	55
Antagonistas del calcio	56
Diuréticos	56
Betabloqueantes	57
Otros fármacos antihipertensivos	57
Tratamiento combinado	58
Otras consideraciones	59
<b>Control de la dislipemia</b>	59
Consideraciones generales	59
Objetivos de control lipídico	60
Recomendaciones de tratamiento	60
Fármacos hipolipemiantes	64
<b>Tratamiento antiagregante en el paciente con diabetes</b>	70

### Capítulo 3

---

<b>Tratamiento antidiabético en pacientes con enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2</b>	79
<b>Fármacos antidiabéticos</b>	79
Biguanidas (metformina)	79
Secretagogos	81
Inhibidores de la alfa-glucosidasa	82
Glitazonas	82
Inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4	83
Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2	84
Análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1	85
Insulina	86
<b>Tratamiento antidiabético en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular</b>	87
<b>Tratamiento con insulina</b>	88
Introducción	88
Condiciones previas a la insulinización. Educación terapéutica	90

Tipos de insulinas	92
Pautas de insulinización	92
Tratamiento del paciente diabético con sobrepeso/obesidad	106

## Capítulo 4

---

Situaciones especiales en diabetes	113
<b>Hipoglucemias</b>	113
Consideraciones generales	113
Tratamiento de las hipoglucemias	115
Prevención de las hipoglucemias	117
Hipoglucemias en el anciano	118
<b>Insuficiencia renal. Nefropatía diabética</b>	118
Consideraciones generales de la nefropatía diabética	118
Intervenciones en el paciente con nefropatía diabética	120
Fármacos antidiabéticos e insuficiencia renal	120
<b>Insuficiencia cardiaca y diabetes</b>	125
Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en diabetes	125
Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca en diabetes	126
Manejo de la insuficiencia cardiaca en diabetes	129
Uso de fármacos antidiabéticos e insuficiencia cardiaca	133
<b>Manejo del paciente diabético hospitalizado</b>	134
Consideraciones previas	134
Protocolo de actuación en el paciente diabético hospitalizado	135
Planificación del tratamiento al alta	136
<b>Procedimientos en el paciente diabético</b>	137
Realización de pruebas con contrastes yodados en pacientes diabéticos	137
Intervenciones quirúrgicas en el paciente diabético	138
Uso de corticoides en el paciente diabético	139
<b>Contraindicaciones e interacciones de los fármacos antidiabéticos</b>	140
Contraindicaciones de los fármacos antidiabéticos	140
Interacciones de los fármacos antidiabéticos	142



# Directores

---



**Dr. Domingo Marzal Martín**

Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario de Mérida



**Dr. Iñaki Lekuona Goya**

Servicio de Cardiología. Hospital de Galdakao-Usansolo. Vizcaya



**Dr. Luis Rodríguez Padial**

Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario de Toledo



# Autores

---



**Dr. Gonzalo Barón Esquivias**

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen del Rocío.  
Sevilla



**Dr. Vicente Bertomeu Martínez**

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario San Juan. Alicante



**Dra. Almudena Castro Conde**

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz. Madrid



**Juan Cosín Sales**

Servicio de Cardiología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia



**Dra. Regina Dalmau González-Gallarza**

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz. Madrid



**Dr. Juan José Gómez Doblás**

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga



**Dr. Domingo Marzal Martín**

Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario de Mérida



**Dra. Pilar Mazón Ramos**

Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago



**Dra. Miren Morillas Bueno**

Servicio de Cardiología. Hospital de Galdakao-Usansolo. Vizcaya

 [Volver a la tabla de contenido](#)

El *Proceso asistencial simplificado de la diabetes en el paciente con enfermedad cardiovascular* es un documento oficial de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) que se presenta en formato clásico (publicación como libro de papel) y en formato electrónico (*ebook* en PDF interactivo y *ePub*), que, asimismo, se asocia a una aplicación médica denominada DIABETapp. Todo ello con la intención de procurar una herramienta accesible mediante *smartphones* y *tablets*, acorde a los tiempos actuales y a las necesidades de los profesionales en la práctica clínica diaria. Se puede acceder a todos los contenidos del proyecto a través de la página web de la SEC.

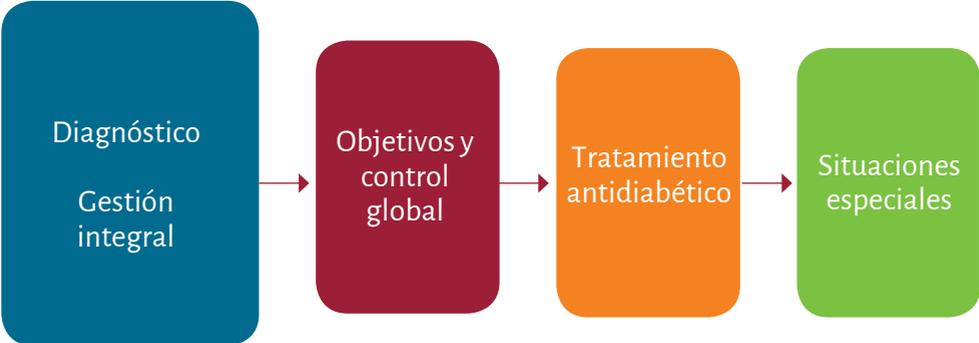
El documento adapta la evidencia científica más relevante en el ámbito de la diabetes en el paciente con enfermedad cardiovascular, fundamentalmente las guías de práctica clínica de las principales sociedades científicas y el documento *Actualización del tratamiento antidiabético en el paciente con enfermedad cardiovascular* de la SEC, de reciente publicación.

El contenido describe de forma concisa y práctica recomendaciones relacionadas con el diagnóstico, el control global y el tratamiento de la diabetes en el paciente con enfermedad cardiovascular, así como con la organización asistencial en torno al paciente diabético.

El documento está ilustrado con profusión de figuras, tablas y algoritmos de actuación y es altamente recomendable para todos los profesionales relacionados con la atención a pacientes con insuficiencia cardiaca.

Esperamos que sea de utilidad para todos los profesionales que atendemos pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular y que mejore la calidad de la atención a dichos pacientes.

*Los directores*



## Diagnóstico, gestión integral de la diabetes y autocuidado

---

### DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES

#### Consideraciones generales

La diabetes mellitus (DM) es una epidemia de nuestro tiempo, con una prevalencia en Europa que supera el 8 % y que alcanzará el 9,5 % en el año 2030, cuando pasará a afectar a más de 550 millones de personas en todo el mundo.

En esta línea, es importante conocer que en el año 2025 el número de personas con DM aumentará en los siguientes porcentajes:

- 20 % en Europa.
- 50 % en Norteamérica.
- 75 % en el Pacífico Occidental.
- 85 % en América Central y América del Sur.

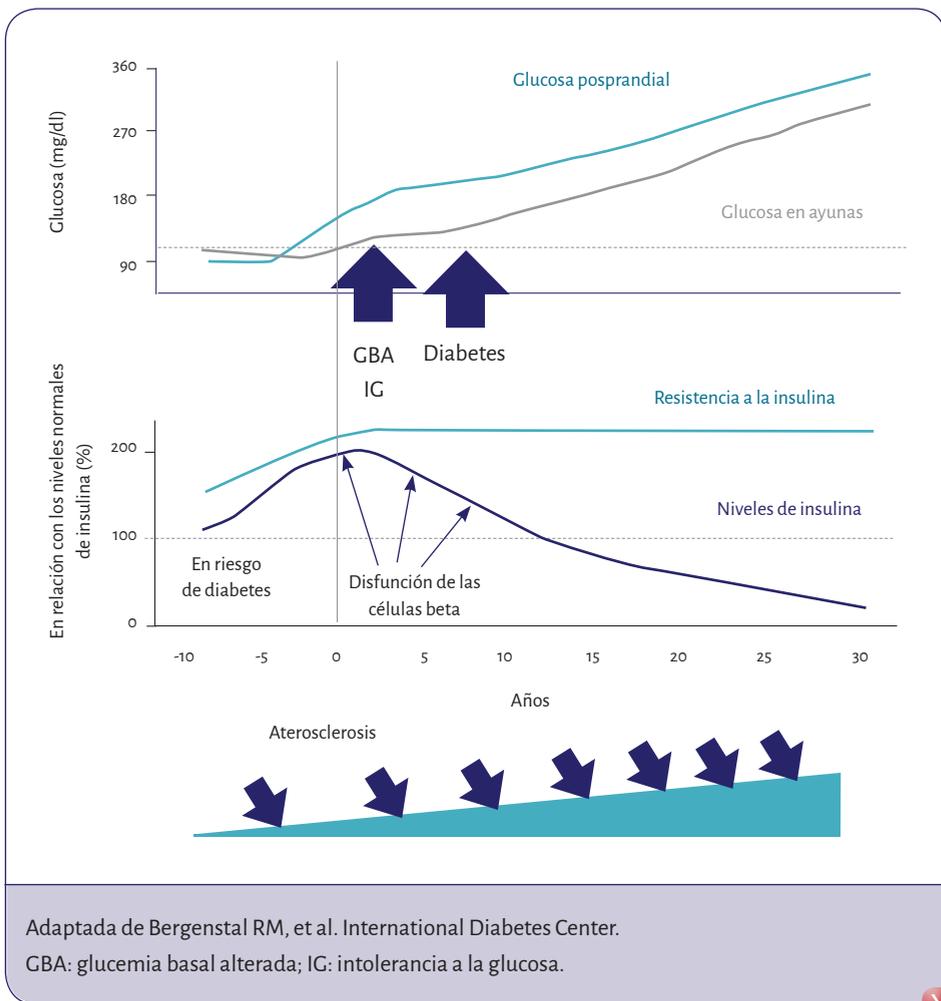
En los países en vías de desarrollo, se estima un incremento del 170 % de los casos, y de un 42 % en los países desarrollados.

La DM es la cuarta causa principal de muerte en la mayoría de los países desarrollados.

El conocimiento de las implicaciones pronósticas de la DM en el ámbito de la enfermedad cardiovascular (ECV) y los avances terapéuticos que han mejorado la

esperanza de vida de los pacientes, así como un mejor conocimiento de la enfermedad, nos debe hacer superar la visión antigua de la diabetes por parte del cardiólogo, para avanzar hacia una perspectiva más moderna con una implicación decidida en su manejo. Muy ilustrativa de esta antigua visión es la definición de la «diabetes como un estado de muerte cardiovascular (CV) prematura que se asocia con la hiperglucemia crónica y también puede estar asociado con la ceguera e insuficiencia renal», por parte del Dr. Miles Fisher.

La DM tipo 2 (DM2) en su progresión genera, por múltiples mecanismos, la aparición de complicaciones micro- y macrovasculares (**figura 1.1**).

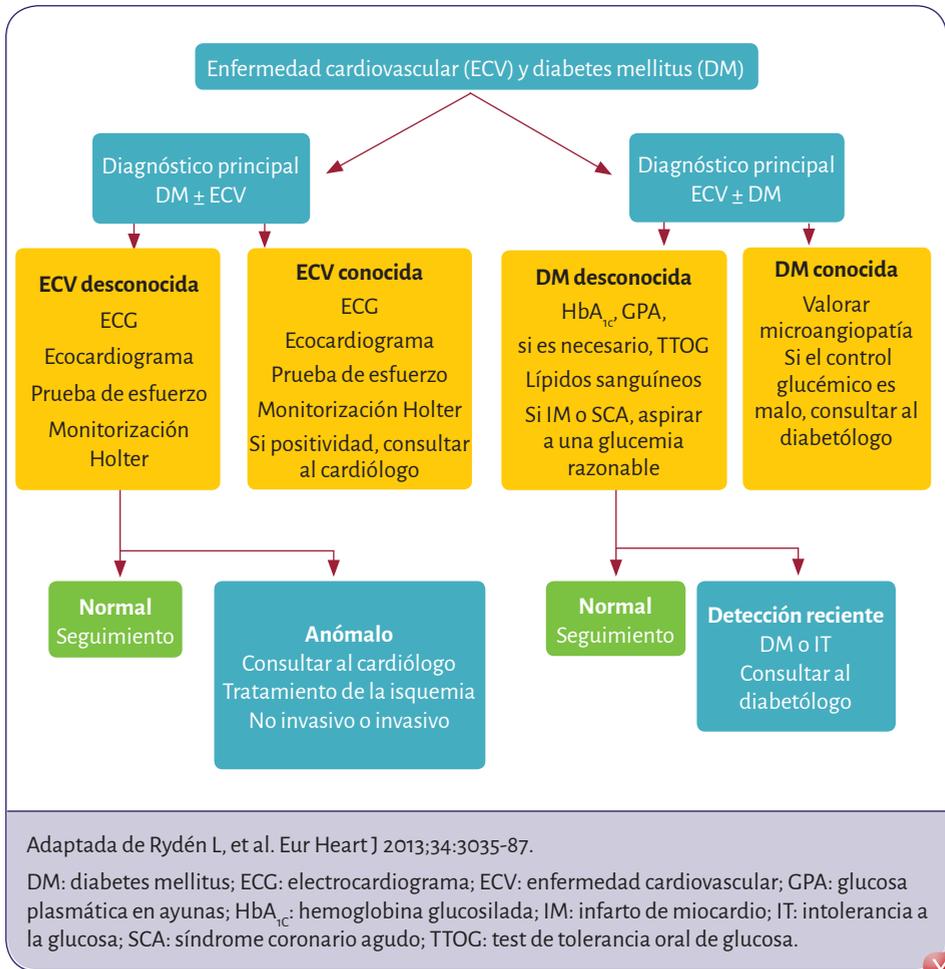


Adaptada de Bergenstal RM, et al. International Diabetes Center.

GBA: glucemia basal alterada; IG: intolerancia a la glucosa.

**Figura 1.1.** Fisiopatología de la aterosclerosis en la diabetes mellitus

En este sentido, la European Society of Cardiology (ESC) apuesta por un diagnóstico y manejo precoz de la enfermedad CV en el paciente con DM ([figura 1.2](#) y [tabla 1.1](#)).



**Figura 1.2.** Algoritmo para el diagnóstico y manejo de la enfermedad cardiovascular en la diabetes

## Estrategia de diagnóstico de la diabetes

En primer lugar y atendiendo al ámbito de este documento, hemos de identificar la DM2 como un tipo específico de DM ([tabla 1.2](#)).

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda que el diagnóstico de la diabetes se fundamente en la combinación de la HbA <sub>1c</sub> y la GPA, junto con un TTOG si siguen existiendo dudas	I	B
Se recomienda que para el diagnóstico de una IT se utilice un TTOG	I	B
Se recomienda que el <i>screening</i> de una posible DM2 en personas con ECV comience con la determinación de la HbA <sub>1c</sub> y la GPA y que se añada un TTOG cuando la HbA <sub>1c</sub> y la GPA no sean concluyentes	I	A

Adaptada de Rydén L, et al. Eur Heart J 2013;34:3035-87.

<sup>a</sup> Clase de recomendación.

<sup>b</sup> Nivel de evidencia.

DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; GPA: glucosa plasmática en ayunas; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; IT: intolerancia a la glucosa; TTOG: test de tolerancia oral de glucosa.

**Tabla 1.1.** Diagnóstico de las alteraciones del metabolismo de la glucosa

<ul style="list-style-type: none"> <li>DM tipo 1. Se debe a la destrucción autoinmunitaria de las células <math>\beta</math> pancreáticas, que suele conducir a un déficit absoluto de insulina</li> <li>DM tipo 2. Se debe a una pérdida progresiva de la secreción de insulina por las células <math>\beta</math>, con frecuencia en el contexto de la resistencia a la insulina</li> <li>DM gestacional. Diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo, sin diagnóstico claro de diabetes antes de la gestación</li> <li>Tipos específicos de diabetes de causas secundarias: síndromes monogénicos de diabetes (p. ej., diabetes neonatal), enfermedades del páncreas exocrino (p. ej., fibrosis quística) y fármacos (p. ej., glucocorticoides, tratamiento del VIH/SIDA o tras el trasplante de órganos)</li> </ul>
DM: diabetes mellitus; SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

**Tabla 1.2.** Clasificación de la diabetes mellitus

Asimismo, hemos de reconocer los perfiles de pacientes con riesgo de aumento de padecer una alteración del metabolismo de la glucosa, en los que debemos plantear la realización de un *screening* de la diabetes (**tabla 1.3**).

1. El *screening* debería ser considerado en adultos con sobrepeso u obesidad ( $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$  o  $\geq 23 \text{ kg/m}^2$  en asiáticos americanos) que tienen uno o más de los siguientes factores de riesgo:
  - $HbA_{1c} \geq 5,7\%$  (39 mmol/mmol), IT o GAA en pruebas previas
  - Parientes de primer grado con diabetes
  - Raza o etnia de alto riesgo (por ejemplo, afroamericano, latino, nativo americano, asiático americano, isleño del Pacífico)
  - Mujeres que fueron diagnosticadas de diabetes gestacional
  - Historia de enfermedad cardiovascular
  - HTA ( $\geq 140/90$  mmHg o en tratamiento)
  - Nivel de cHDL  $< 35$  mg/dl (0,90 mmol/l) o nivel de triglicéridos  $> 250$  mg/dl (2,82 mmol/l)
  - Mujeres con síndrome de ovario poliquístico
  - Inactividad física
  - Otras condiciones clínicas asociadas con la resistencia a la insulina (por ejemplo, obesidad grave, acantosis nigricans)
2. Para todos los pacientes, el *screening* debería comenzar a los 45 años
3. Si los resultados son normales, el *screening* debe repetirse con un intervalo de tres años como mínimo y considerarlo con más frecuencia en función de los resultados iniciales (p. ej., aquellos con prediabetes deberían ser analizados anualmente) y el estado de riesgo

Adaptada de Diabetes Care 2017;40(Suppl 1):S11-24.

cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad;  $HbA_{1c}$ : hemoglobina glucosilada; HTA: hipertensión arterial; GAA: glucosa en ayunas alterada; IMC: índice de masa corporal; IT: intolerancia a la glucosa.



**Tabla 1.3.** Criterios para realizar un test de *screening* de diabetes o prediabetes en adultos asintomáticos

En estos pacientes, mediante la realización de los estudios recomendados, podremos identificar un estado de prediabetes (**tabla 1.4**), que incrementa el riesgo de desarrollo de diabetes, o bien establecer el diagnóstico de diabetes en sí misma (**tabla 1.5**).

En relación con el diagnóstico de las alteraciones del metabolismo de la glucosa, existen diferentes puntos de corte para el diagnóstico de glucosa basal alterada,

Categoría de prediabetes	Test	Resultado
Glucosa en ayunas alterada	GPA	100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l)
Intolerancia a la glucosa	GP2h con 75 g TTOG	140-199 mg/dl (7,8-11 mmol/l)
Prediabetes	HbA <sub>1c</sub> (%)	5,7-6,4 % (39-47 mmol/mol)

Adaptada de Diabetes Care 2017;40(Suppl 1):S11-24.  
GPA: glucosa plasmática en ayunas; GP2h: glucosa plasmática 2 horas postsobrecarga;  
HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; TTOG: test de tolerancia oral de glucosa.

**Tabla 1.4.** Diagnóstico de prediabetes

GPA $\geq$ 126 mg/dl (7,0 mmol/l). Ayunas se define como no haber ingerido ninguna caloría durante un período mínimo de 8 h. <sup>a</sup>
O
GP2h $\geq$ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) durante un TTOG. El test debe efectuarse según la descripción de la OMS, empleando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua. <sup>a</sup>
O
HbA <sub>1c</sub> $\geq$ 6,5 % (48 mmol/mol). El test debe efectuarse en un laboratorio que emplee un método certificado por NGSP y normalizado según el ensayo DCCT. <sup>a</sup>
O
En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o con descompensación hiperglucémica, glucosa plasmática $\geq$ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) en una determinación aleatoria

Adaptada de Diabetes Care 2017;40(Suppl 1):S11-24.  
<sup>a</sup>En ausencia de hiperglucemia inequívoca, los resultados deben ser confirmados mediante pruebas repetidas.  
DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; GP2h: glucosa plasmática 2 horas postsobrecarga;  
GPA: glucosa plasmática en ayunas; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; OMS: Organización Mundial de la Salud; TTOG: test de tolerancia oral de glucosa.

**Tabla 1.5.** Criterios para el diagnóstico de diabetes

intolerancia a la glucosa o DM, basados en diferentes tipos de análisis sanguíneo más allá del plasma venoso, que es el método estándar (**tabla 1.6**).

Diagnóstico	Plasma venoso <sup>a</sup>	Sangre venosa	Sangre capilar
GAA-GA	110 mg/dl (6,1 mmol/l)	90 mg/dl (5,0 mmol/l)	101 mg/dl (5,6 mmol/l)
IT-GP2h	140 mg/dl (7,8 mmol/l)	117 mg/dl (6,5 mmol/l)	130 mg/dl (7,2 mmol/l)
Diabetes-GA	126 mg/dl (7,0 mmol/l)	104 mg/dl (5,8 mmol/l)	117 mg/dl (6,5 mmol/l)
Diabetes-GP2h	200 mg/dl (11,1 mmol/l)	169 mg/dl (9,4 mmol/l)	185 mg/dl (10,3 mmol/l)

Adaptada de Rydén L et al. Eur Heart J 2013;34:3035-87.  
<sup>a</sup>Estándar.  
 GA: glucosa en ayunas; GAA: glucosa en ayunas alterada; GP2h: glucosa plasmática 2 horas postsobrecarga; IT: intolerancia a la glucosa.

**Tabla 1.6.** Puntos de corte para el diagnóstico de las alteraciones del metabolismo de la glucosa

## GESTIÓN INTEGRAL DE LA DIABETES

### Introducción

En relación con la gestión integral de la diabetes, existen una serie de mensajes clave para la organización de los cuidados (**tabla 1.7**):

- El cuidado de la diabetes debe organizarse alrededor de la persona diabética, que practica el autocuidado y es apoyada por un equipo multidisciplinar proactivo con formación específica en diabetes.
- El cuidado de la diabetes debe ser administrado utilizando el mayor número de elementos posibles de los modelos de atención crónica.
- Las estrategias con más evidencia en la mejora de los resultados comprenden la promoción de la autogestión, incluidos el apoyo a esta y la educación, los cuidados basados en equipos multidisciplinarios que contemplen el control o ajuste de la medicación, la educación, el entrenamiento y el tratamiento del paciente, así como la coordinación de la monitorización y los cuidados.

<b>Reconocer</b>	Considerar los factores de riesgo de la diabetes en todos los pacientes y hacer un cribaje adecuado
<b>Registrar</b>	Desarrollar un registro de todos los pacientes con diabetes
<b>Recursos</b>	Apoyar la autogestión mediante el uso de equipos multidisciplinares, que podrían incluir los médicos de atención primaria, los educadores de diabetes, los dietistas, la enfermería, el farmacéutico y otros especialistas
<b>Relacionarse</b>	Facilitar el intercambio de información entre la persona diabética y el equipo para coordinar los cuidados y programar cambios en la gestión
<b>Recordar</b>	Desarrollar un sistema para recordarles a sus pacientes y cuidadores las revisiones y revaluaciones oportunas
Adaptada de Can J Diabetes 2013;37:S20-5.	



**Tabla 1.7.** Mensajes clave en la organización de los cuidados en diabetes

- El cuidado de la diabetes debe estar estructurado, basado en pruebas y apoyado por un sistema de información clínica que incluye registros electrónicos de pacientes, recordatorios clínicos, apoyo a la toma de decisiones, auditorías y retroalimentación.

En esta línea, existen una serie de componentes fundamentales que han de incluirse en la evaluación médica del paciente diabético (**tabla 1.8**) y que de manera ideal deberían realizarse en la visita inicial, aunque diferentes aspectos podrían evaluarse durante el seguimiento.

<b>Antecedentes médicos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Edad y características del inicio de la diabetes (p. ej., cetoacidosis diabética, resultado analítico asintomático)</li> <li>▪ Patrones de alimentación, situación nutricional, antecedentes de peso, hábitos de sueño (patrón y duración) y hábitos de actividad física; formación en nutrición y antecedentes y necesidades de apoyo conductual.</li> </ul>

**Tabla 1.8.** Componentes de la evaluación médica del paciente diabético  
(*continúa*)

- Uso complementario y alternativo de fármacos
- Presencia de comorbilidades habituales y de enfermedad dental
- *Screening* de depresión, ansiedad y trastornos de la conducta alimentaria con el empleo de medidas adecuadas y validadas<sup>a</sup>
- *Screening* de molestias diabéticas con el empleo de medidas adecuadas y validadas<sup>a</sup>
- *Screening* de problemas psicosociales y de otros obstáculos para el autocontrol de la diabetes, como una mala situación económica, logística y de recursos de apoyo
- Antecedentes de tabaquismo, consumo de alcohol y uso de sustancias
- Formación sobre la diabetes, autocontrol, y antecedentes y necesidades de apoyo
- Revisión de las pautas de tratamiento anteriores y respuesta al tratamiento (historial de HbA<sub>1c</sub>)
- Evaluar los comportamientos de toma de la medicación y los obstáculos para la adherencia al tratamiento
- Resultados de la monitorización de la glucosa y uso de datos del paciente
- Frecuencia, gravedad y causa de la cetoacidosis diabética
- Episodios, sensibilización, frecuencia y causas de hipoglucemia
- Antecedentes de aumento de la presión arterial y de alteraciones de los lípidos
- Complicaciones microvasculares: retinopatía, nefropatía y neuropatía (sensorial, incluidos los antecedentes de lesiones en los pies; autónoma, incluida la disfunción sexual y la gastroparesis)
- Complicaciones macrovasculares: cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica
- En mujeres en edad fértil, revisión de la planificación anticonceptiva y preconcepciva

### Exploración física

- Talla, peso e IMC; crecimiento y desarrollo puberal en niños y en adolescentes
- Determinación de la presión arterial, incluida la determinación de la presión arterial ortostática en los casos indicados
- Examen oftalmoscópico

**Tabla 1.8.** Componentes de la evaluación médica del paciente diabético  
(*continúa*)

- Palpación del tiroides
- Examen de la piel (p. ej., para valorar acantosis nigricans, lugares de inyección de insulina o de la inserción del equipo de infusión)
- Examen minucioso de los pies
  - Inspección
  - Palpación del pulso en la arteria dorsal del pie y en la tibial posterior
  - Presencia o ausencia de los reflejos rotuliano y de Aquiles
  - Determinación de propiocepción, vibración y sensación con monofilamento

### Evaluación analítica

- HbA<sub>1c</sub>, si no se dispone de resultados de los tres meses anteriores
- Si no se ha realizado o no está disponible del año anterior
  - Perfil de lípidos en ayunas, entre otros, del colesterol total, del cLDL, del cHDL y de los triglicéridos, cuando sea necesario
  - Pruebas de la función hepática
  - Cociente albúmina/creatinina en una prueba rápida de orina
  - Creatinina sérica e índice de filtrado glomerular estimado
  - Hormona estimulante del tiroides en pacientes con diabetes tipo 1

Adaptada de Diabetes Care 2017;40(Suppl 1):S25-32.

<sup>a</sup>Hace referencia al documento de posicionamiento de la American Diabetes Association «Cuidados psicosociales para las personas con diabetes».

cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal.



**Tabla 1.8.** Componentes de la evaluación médica del paciente diabético

Los modelos de organización de cuidados en diabetes se basan en modelos de atención a pacientes crónicos, como «The Expanded Chronic Care Model: Integrating Population Health Promotion» (**figura 1.3**).

Asimismo, en estos modelos de cuidados a pacientes crónicos puede definirse una serie de recomendaciones generales para su organización en diabetes (**tabla 1.9**).

The Expanded Chronic Care Model:  
Integrating Population Health Promotion



**Figura 1.3.** Modelo de cuidados de crónicos

1. El cuidado de la diabetes debe ser proactivo, incorporar elementos del MCC y estar organizado alrededor de la persona que vive con diabetes, que es apoyada en la autogestión por un equipo interprofesional con formación específica en diabetes [Grado C, Nivel 3]
2. Se deben utilizar las siguientes estrategias de mejora de la calidad, solas o en combinación, para mejorar el control glucémico [Grado A, Nivel 1]:
  - Promoción de la autogestión
  - Cambios de equipo
  - Gestión de la enfermedad
  - Educación del paciente
  - Relación facilitada de información clínica
  - Registros electrónicos de pacientes
  - Recordatorios del paciente
  - Auditoría y retroalimentación
  - Formación clínica
  - Recordatorios clínicos (con o sin apoyo a la decisión)
2. La gestión de la atención de la diabetes por un equipo interprofesional con formación en diabetes y apoyada por especialistas debe integrarse dentro de los modelos de atención de la diabetes en la atención primaria [Grado A, Nivel 1A] y cuidados especializados [Grado D]
4. El papel del gestor de casos de diabetes debería reforzarse, en cooperación con el médico [Grado A, Nivel 1A], incluyendo intervenciones dirigidas por una enfermera [Grado A, Nivel 1A], un farmacéutico [Grado B, Nivel 2] o un dietista [Grado B, Nivel 2], para mejorar la coordinación de la atención y facilitar los cambios oportunos en la gestión de la diabetes

**Tabla 1.9.** Recomendaciones para la organización de cuidados en diabetes  
(*continúa*)

5. Como parte de un enfoque de colaboración y atención compartida dentro del MCC, se debe recomendar un equipo interprofesional con capacitación especializada en diabetes y un médico experto en diabetes, en los siguientes grupos:
- Niños con diabetes [Grado D, Nivel 4]
  - DM1 [Grado C, Nivel 3]
  - Mujeres con diabetes que requieren asesoramiento previo a la concepción [Grado C, Nivel 3] y mujeres con diabetes en el embarazo [Grado D]
  - Individuos con DM2 y afectación múltiple de órganos diana (múltiples complicaciones relacionadas con la diabetes) que no están alcanzando los objetivos [Grado D]
6. Las tecnologías de telesalud pueden utilizarse como parte de un programa
- Mejorar la autogestión en las comunidades con pocos recursos [Grado B, Nivel 2]
  - Facilitar la consulta con equipos especializados como parte de un modelo de gestión [Grado A, Nivel 1A]

Adaptada de Can J Diabetes 2013;37:S20-5.

DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; MCC: modelo de cuidado crónico.



### Tabla 1.9. Recomendaciones para la organización de cuidados en diabetes

En el contexto de los modelos para la organización de cuidados, un aspecto clave es la educación del paciente para el autocuidado, donde podemos identificar una serie de mensajes clave ([tabla 1.10](#)) y de paso para asegurar el éxito de la estrategia ([figura 1.4](#)).

- Ofrecer EAC cooperativa e interactiva, que es más eficaz que la EAC didáctica
- Incorporar habilidades de resolución de problemas para la autogestión de aspectos médicos, sociales y emocionales de la atención en el conocimiento tradicional y en habilidades técnicas de las intervenciones educativas
- Diseñar el aprendizaje centrado en el paciente para capacitar a las personas para tomar decisiones para el logro de las metas elegidas por el paciente
- Individualizar las intervenciones de EAC según el tipo de diabetes y la capacidad del paciente, así como según su motivación para aprender y su cultura y su nivel de alfabetización
- Proporcionar EAC continua y atención integral de la salud para hacer la EAC más eficaz

Adaptada de Can J Diabetes 2013;37:S26-30.

EAC: educación de autocuidado.



### Tabla 1.10. Mensajes clave para el autocuidado



Adaptada de Can J Diabetes 2013;37:S26-30.

PAID: *problem areas in diabetes scale* (áreas problemáticas en la escala de la diabetes).

**Figura 1.4.** Pasos para el éxito de la estrategia de educación para el autocuidado

En el contexto de los pasos para asegurar el éxito de una estrategia de educación en el autocuidado en diabetes, podemos destacar una serie de recomendaciones generales centradas fundamentalmente en la adaptación de un modelo para la atención de crónicos (**tabla 1.11**).

<ol style="list-style-type: none"><li>1. Las personas con diabetes deben recibir una educación oportuna dirigida a mejorar las prácticas y comportamientos del autocuidado [Grado A, Nivel 1A]</li><li>2. Todas las personas con diabetes que sean capaces deben ser enseñadas a autocuidar su diabetes [Grado A, Nivel 1A]</li><li>3. Los MCC que incorporan intervenciones educativas cognitivo-conductuales, como la resolución de problemas, la fijación de metas y el autocontrol de los parámetros de salud, deben aplicarse a todos los individuos con diabetes [Grado B, Nivel 2]</li><li>4. Las intervenciones que aumenten la participación de los pacientes y la toma de decisiones en salud deben ser utilizadas por los proveedores [Grado B, Nivel 2]</li><li>5. Para las personas con DM2, las intervenciones deben ser ofrecidas en grupos pequeños o individualmente, ya que ambas pueden ser efectivas [Grado A, Nivel 1A]</li><li>6. Tanto en la DM1 como en la DM2, cuando esté indicado, deben incluirse intervenciones educativas dirigidas a capacitar a la familia para hacer frente al estrés o al conflicto relacionado con la diabetes [Grado B, Nivel 2]</li><li>7. Los sistemas de monitorización a domicilio de glucemia en sangre deben integrarse en las intervenciones de los MCC, con el fin de mejorar el control de la glucemia [Grado C, Nivel 3]</li><li>8. Los MCC con capacidad apropiados, que pueden incluir a educadores pares o a educadores no profesionales, deben hacerlo, pues pueden aumentar el conocimiento relacionado con la diabetes y los comportamientos de autocuidado y disminuir la HbA<sub>1c</sub> [Grado B, Nivel 2]</li><li>9. En aquellos pacientes con niveles de alfabetización bajos, incorporar materiales sensibles a la alfabetización a una gestión de la diabetes y al programa de educación puede mejorar el conocimiento, la autoeficacia y los resultados de HbA<sub>1c</sub> [Grado C, Nivel 3]</li></ol>
<p>Adaptada de Can J Diabetes 2013;37:S26-30. DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; MCC: modelos de cuidado crónico.</p>

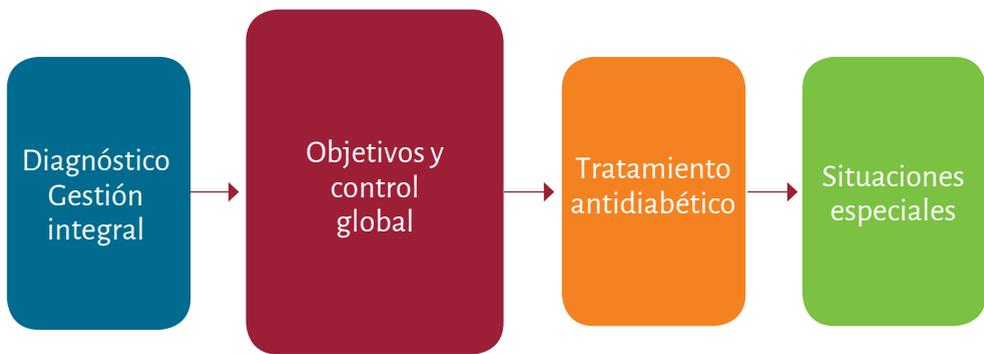
**Tabla 1.11.** Recomendaciones generales en el autocuidado

## Bibliografía recomendada

---

- Bergenstal RM. Treatment models from the International Diabetes Center: advancing from oral agents to insulin therapy in type 2 diabetes. *Endocr Pract.* 2006 Jan-Feb;12 Suppl 1:98-104. [[Pubmed](#)]
- Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035-87. [[Pubmed](#)]
- Canadian Diabetes Association. Screening for type 1 and type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2013;37:S12-5. [[Pubmed](#)]
- Canadian Diabetes Association. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can J Diabetes* 2013;37:S8-11. [[Pubmed](#)]
- American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S11-S24. [[Pubmed](#)]
- Canadian Diabetes Association. Organization of diabetes care. *Can J Diabetes* 2013;37:S20-5. [[Pubmed](#)]
- Canadian Diabetes Association. Self-management education. *Can J Diabetes* 2013;37:S26-30. [[Pubmed](#)]
- Canadian Diabetes Association. Self-monitoring of blood glucose recommendation tool for healthcare providers. *Can J Diabetes* 2013;37(appendix 4):S197-212.
- American Diabetes Association. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S25-32. [[Pubmed](#)]
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus Statement By The American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology On The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2017 Executive Summary. *Endocr Pract* 2017;23:207-38. [[Pubmed](#)]



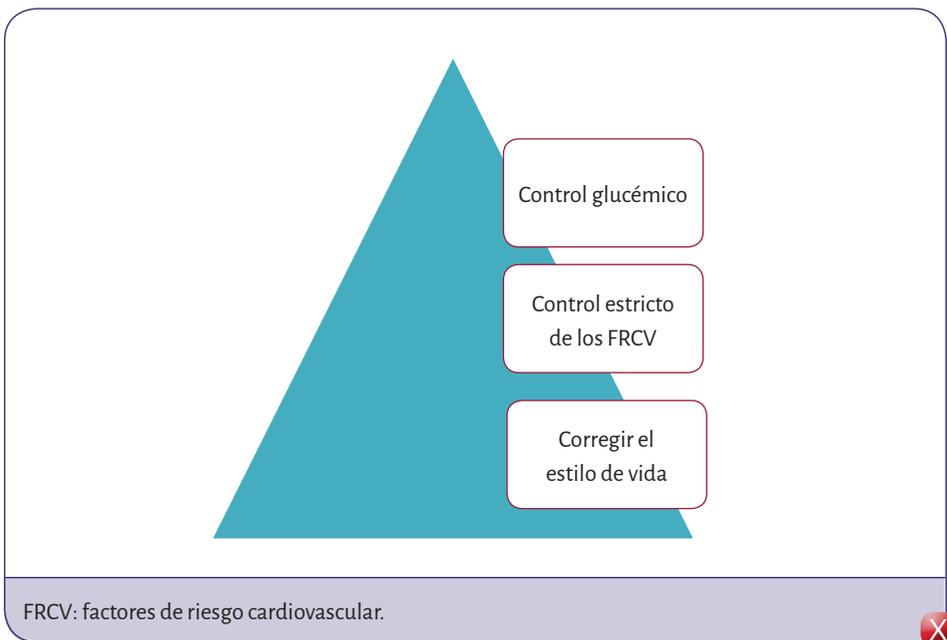


# Objetivos y control global de la diabetes

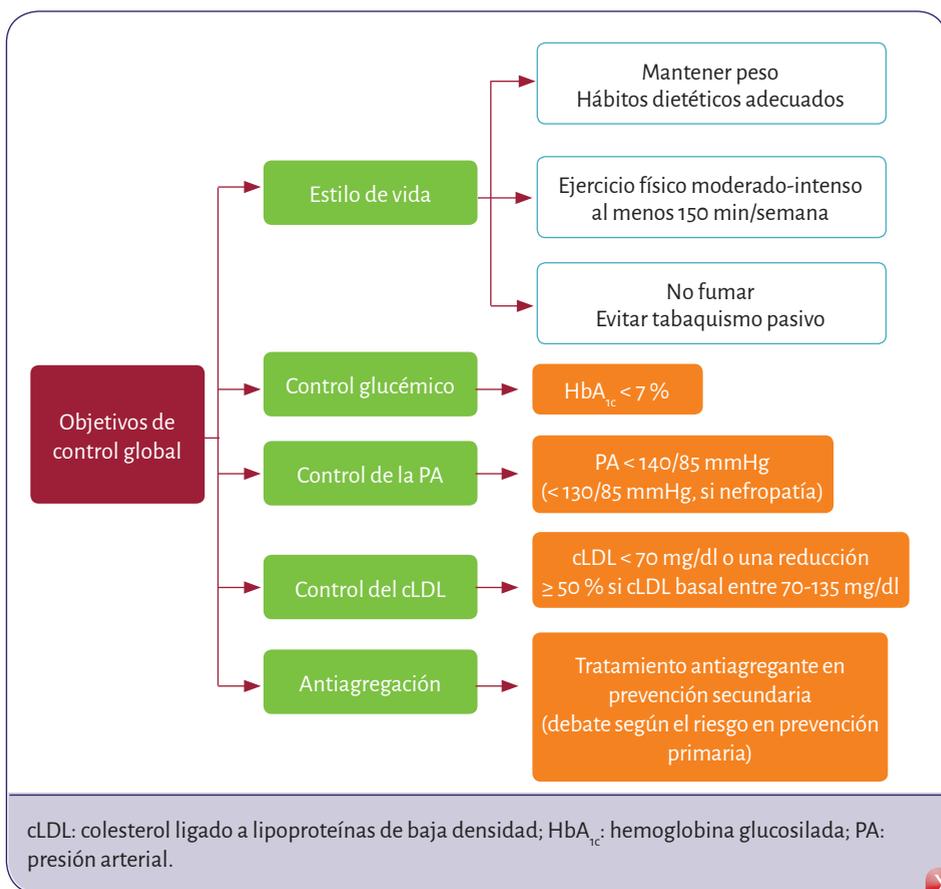
## INTRODUCCIÓN

Dado que la principal causa de morbilidad y mortalidad del paciente diabético es la ECV, el manejo global de la diabetes debe incluir como objetivos generales, además del control glucémico, un control óptimo de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y una corrección duradera del estilo de vida ([figura 2.1](#)).

En este sentido, se definen objetivos concretos en la estrategia de control global del paciente diabético con ECV ([figura 2.2](#)).



**Figura 2.1.** Objetivos generales en el paciente diabético



**Figura 2.2.** Objetivos de control global de la diabetes en el paciente con enfermedad cardiovascular

## ESTILO DE VIDA

La DM2 guarda una estrecha relación en su aparición y pronóstico con el estilo de vida. El deterioro de los patrones dietéticos tradicionales, el sedentarismo y, como consecuencia, la obesidad crecientes en nuestra sociedad moderna han contribuido de un modo determinante al dramático y progresivo aumento de la prevalencia de DM2. Desde la perspectiva de la salud pública, la educación para la mejora de los estilos de vida es una herramienta esencial para frenar el avance de la DM2.

Una vez establecida la DM2, la corrección del estilo de vida es una obligación estratégica esencial, por su impacto sobre la evolución, el control y el pronóstico de

la diabetes, al contribuir a la mejora del control de los FRCV y la calidad de vida del paciente. Los elementos fundamentales para esta corrección del estilo de vida son:

- La dieta y el control del peso.
- El ejercicio.
- La abstinencia tabáquica.

La educación diabetológica debe asegurar una comprensión y una implementación efectiva y duradera de un estilo de vida saludable por parte del paciente diabético. La adherencia a estas recomendaciones ha de monitorizarse en las visitas de seguimiento para asegurar un buen cumplimiento. La intervención sobre el estilo de vida debe estar particularmente centrada en el paciente, dada la influencia de factores individuales, sociales, culturales y económicos sobre los estilos de vida. De igual manera, es importante la implicación de los familiares directos para facilitar una buena adherencia.

## La dieta y el control del peso

Se estima que en pacientes con DM2 la dieta puede contribuir a mejorar el control glucémico con reducciones de la hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) del 0,5-2 %.

Los profesionales sanitarios involucrados en el manejo de la diabetes deben ser capaces de dar recomendaciones dietéticas estructuradas, basadas en un patrón dietético que integre otros elementos del estilo de vida saludable.

En nuestro entorno sociocultural, el patrón dietético que reúne los objetivos recomendados en los pacientes con DM2 (**tabla 2.1**) es el de la dieta mediterránea. En el estudio PREDIMED, la dieta suplementada con aceite de oliva o frutos secos, sin restricción calórica, redujo de manera significativa el riesgo de aparición de DM2. Además, en el seguimiento a seis años de la cohorte PREDIMED, se observó una reducción del riesgo de retinopatía en los pacientes diabéticos que siguieron la dieta mediterránea (**tabla 2.2** y **figura 2.3**).

Los pacientes diabéticos adultos tienen obesidad o sobrepeso hasta en un 85 % de los casos. En ellos, pérdidas de un 5 % del peso corporal mejoran el control glucémico y reducen la necesidad de fármacos hipoglucemiantes.

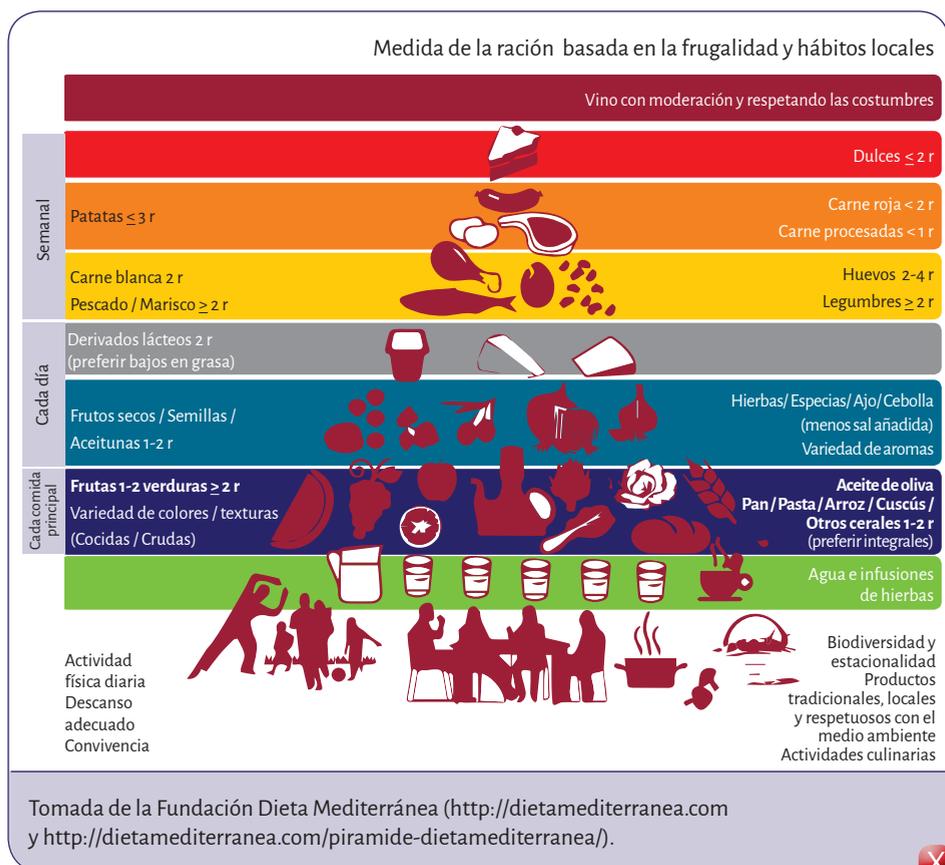
- Promover una dieta saludable adaptada a los objetivos individuales de cada paciente, que tenga en consideración sus gustos y características socioculturales
- Adaptar el aporte calórico a las características de cada paciente
- Dar una información basada en un patrón dietético saludable, en nuestro medio la dieta mediterránea, más que en recomendaciones específicas sobre macro- o micronutrientes
- Como en el resto de la población, el consumo de sodio no debe superar < 5 g/día, aunque la restricción puede ser mayor en pacientes con insuficiencia cardiaca o HTA mal controlada
- El patrón dietético debe ir vinculado al resto de elementos que definen un estilo de vida saludable
- No se recomienda el aporte suplementario de vitaminas o micronutrientes

HTA: hipertensión arterial

**Tabla 2.1.** Objetivos generales del tratamiento dietético en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

- La principal fuente de hidratación es el agua
- Debe reducirse el consumo de bebidas azucaradas, edulcoradas o carbonatadas
- La recomendación sobre el consumo de alcohol debe individualizarse, aunque por lo general no debe superar los dos vasos de vino o cerveza al día en el varón y uno en la mujer
- Debe priorizarse el consumo de alimentos frescos (fruta, verdura) y evitarse las comidas rápidas y los alimentos procesados
- Se recomienda el aceite de oliva virgen extra, tanto para cocinar como para aderezar
- Se recomienda el consumo de frutos secos como fuente de ácidos omega 3
- Debe moderarse el consumo de carnes rojas y priorizarse el de pescados
- Los lácteos deben consumirse desnatados
- Los cereales se recomiendan preferiblemente integrales
- Se debe reducir el aporte de azúcares refinados y los hidratos de carbono deben provenir fundamentalmente de cereales, legumbres, frutas y vegetales

**Tabla 2.2.** Características principales de la dieta mediterránea



**Figura 2.3.** Pirámide de la dieta mediterránea

Además de la dieta saludable con restricción calórica (1200-1500 kcal/día en mujeres o 1500-1800 kcal/día en varones), los programas integrales que incluyen la implementación de ejercicio consiguen pérdidas mantenidas de peso y mejoran también el control lipídico y de la presión arterial (PA). Los pacientes obesos pueden beneficiarse, en función de sus comorbilidades, de tratamiento farmacológico o quirúrgico cuando la respuesta a un programa de corrección de estilo de vida es insuficiente. Según las principales guías de práctica clínica (GPC), la cirugía bariátrica debe considerarse en adultos con índice de masa corporal (IMC)  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>.

## Ejercicio

La actividad física es un término general, mientras que el ejercicio se entiende como una forma específica de actividad física estructurada y diseñada para mejorar la condición física.

Dentro de la prevención CV, el ejercicio forma parte de las medidas higiénico-dietéticas que mejoran el perfil de riesgo y previenen la aparición de ECV.

La respuesta metabólica al ejercicio es bien conocida en el sujeto no diabético. Sin embargo, los cambios fisiológicos que ocurren en la persona diabética no son tan claros, dado que dependen de los niveles plasmáticos de insulina y del control glucémico antes de iniciar el ejercicio. En un paciente diabético en situación de mal control metabólico, el ejercicio puede ser incluso peligroso y deteriorar aún más su situación; mientras que, si el paciente presenta un buen control metabólico, el ejercicio es beneficioso y contribuye además a la pérdida de peso y a la mejora del control de otros FRCV y de la calidad de vida. Por todo ello, los programas de ejercicio son una pieza ineludible en el manejo de los pacientes diabéticos.

En general, se recomienda (**tabla 2.3**) una actividad física aeróbica (caminar, nadar, montar en bicicleta, bailar, etc.) de intensidad moderada (50-70 % de la frecuencia cardíaca máxima). La regularidad es un objetivo importante, por lo que se aconseja que abarque la mayoría de los días de la semana. Las principales guías recomiendan complementar la parte aeróbica con ejercicios de resistencia muscular con pesos ligeros, que además contribuyen a realzar la fuerza del tren superior del cuerpo.

Una forma de fomentar la adherencia es promover las actividades grupales, tanto en el gimnasio como al aire libre, y adaptar la actividad a las características y preferencias de la persona. Dado que, con frecuencia, los pacientes diabéticos presentan comorbilidades o limitaciones físicas, los programas de ejercicio requieren muchas veces un grado alto de individualización. Tener en cuenta las limitaciones físicas del paciente, sus gustos y su entorno social puede mejorar la adherencia a largo plazo a un programa de ejercicio. Aquellos con neuropatía autonómica son pacientes especialmente frágiles, con mayor riesgo de complicaciones, como la hipotensión ortostática, la hipoglucemia y las alteraciones en la termorregulación. Dado que la presencia de neuropatía autonómica es un predictor de isquemia silente y de mortalidad CV, estos pacientes pueden ser candidatos a una estratificación de riesgo y a programas de ejercicio con mayor grado de supervisión.

Puesto que la fisiología del ejercicio puede verse alterada en pacientes en tratamiento con insulina, es importante seguir una serie de recomendaciones específicas (**tabla 2.4**) y adaptar la dieta y la pauta de insulina al tipo de ejercicio que se va a realizar. Asimismo, en pacientes con neuropatía periférica debe prestarse especial atención al cuidado de los pies y al tipo de calzado. Las personas con re-

- Las principales guías recomiendan al menos 150 min/semana de ejercicio moderado, 75 min/semana de ejercicio intenso, o combinaciones de ambos
- Debe implementarse además la práctica de ejercicios de resistencia muscular que involucren los principales grupos musculares al menos 2 días/semana
- En pacientes diabéticos es especialmente importante llevar calcetín y calzado adecuado, y revisar periódicamente los pies
- En pacientes con limitaciones físicas, las recomendaciones deben adaptarse para asegurar cierto grado de actividad física
- Debe reducirse el tiempo dedicado a actividades sedentarias (trabajar delante del ordenador, ver la televisión, etc.)
- En los pacientes más susceptibles a presentar hipoglucemias (aquellos en tratamiento con insulina o secretagogos), puede ser necesario ajustar la pauta farmacológica o dietética a la práctica de ejercicio
- En pacientes con retinopatía grave, la práctica de ejercicios intensos puede estar contraindicada por riesgo de hemorragia vítrea o desprendimiento de retina (consultar al oftalmólogo)
- En pacientes con neuropatía periférica grave, puede requerirse una valoración de la repercusión de la enfermedad sobre la propiocepción y la quinestesia, aunque por lo general estas personas pueden realizar actividades de intensidad moderada como la marcha
- Los pacientes con neuropatía autonómica son especialmente frágiles y pueden requerir una evaluación más específica de su adaptación al ejercicio y mayor supervisión de los programas de ejercicio



**Tabla 2.3.** Aspectos clave de los programas de ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

tinopatía diabética proliferativa pueden tener limitaciones a la hora de realizar ejercicios de resistencia.

## Tabaco

El tabaquismo es un FRCV independiente, que, además, incrementa la resistencia a la insulina y promueve la aparición de DM2.

- Control metabólico antes del ejercicio:
  1. Evitar realizar ejercicio físico si la glucemia en ayunas es  $> 250$  mg/dl en presencia de cetosis
  2. Evitar realizar ejercicio físico si la glucemia es  $> 300$  mg/dl con independencia de que haya o no cetosis o cetoacidosis
  3. Ingerir carbohidratos antes del ejercicio si la glucemia es  $< 100$  mg/dl
- Monitorizar la glucosa sanguínea antes y después del ejercicio, y durante si se considera necesario
- Identificar la necesidad de modificar la ingesta de alimentos o la dosis de insulina
- Chequear la respuesta glucémica ante diferentes condiciones del ejercicio
- Consumir carbohidratos de absorción rápida cuando sea necesario para evitar cuadros de hipoglucemia
- Disponer de alimentos con hidratos de carbono durante y al finalizar el ejercicio



**Tabla 2.4.** Consideraciones especiales del ejercicio en pacientes en tratamiento con insulina o con mal control metabólico

### *Cese del tabaquismo*

En efecto, el tabaquismo es un FRCV evitable, cuyo abordaje activo debería ser una prioridad en el marco de la prevención CV y así lo recomiendan las principales GPC. El cese del tabaquismo es la medida más efectiva en prevención secundaria tras un evento CV. El cese debe ser total y se ha de alertar sobre el riesgo de ser fumador pasivo. Sin embargo, sigue siendo un objetivo sorprendentemente desatendido en el ámbito de la prevención primaria y secundaria del paciente diabético y no diabético.

El cese tabáquico dispone de evidencia sólida acerca de sus beneficios sobre el desarrollo de la enfermedad macrovascular y en pacientes diabéticos, a su vez, se ha asociado a un mejor control de los parámetros metabólicos y de la PA, así como a una reducción de la microalbuminuria.

Cualquier profesional sanitario involucrado en el cuidado de pacientes diabéticos debe ser capaz de realizar al menos una intervención breve para el abandono del tabaco (**tabla 2.5**). El consejo breve cuenta con evidencia sobre su eficacia y coste-efectividad, con un efecto dosis-respuesta, por lo que, si el paciente lo recibe en sucesivas ocasiones y por parte de distintos profesionales, las probabilidades de éxito en el cese del tabaquismo se incrementan de forma significativa.

- Personalizada: va dirigida a un paciente concreto
- Breve: en principio no requiere más de 3 minutos
- Sistematizada: el mensaje debe ser positivo, conciso y estar bien estructurado
- Ajustada a la situación del sujeto y su contexto clínico



**Tabla 2.5.** Características de la intervención breve en el abordaje del tabaquismo

Intervenciones más intensivas pueden ser necesarias para algunos pacientes, y en ocasiones el uso de fármacos para facilitar el cese del tabaquismo. En este sentido, las principales GPC de abordaje del tabaquismo recomiendan ofrecer los fármacos de primera línea (sustitutos de la nicotina, bupropion y vareniclina) a cualquier fumador que inicie un intento de cese. Estos fármacos multiplican por 2 o 3 la tasa de abstinencia a largo plazo (**tabla 2.6**) y existe evidencia sobre su seguridad y eficacia, incluso en pacientes con ECV establecida.

Fármaco	N	OR (IC 95 %)	Eficacia <sup>a</sup> (IC 95 %)
Vareniclina 2 mg/día	5	3,1 (2,5-3,8)	33,2 % (28,9-37,8)
Parches TSN (> 25 mg)	4	2,3 (1,7-3,0)	26,5 % (21,3-32,5)
Chicles TSN (> 14 semanas)	6	2,2 (1,5-3,2)	26,1 % (19,7-33,6)
Vareniclina 1 mg/día	3	2,1 (1,5-3,0)	25,4 % (19,6-32,2)
Inhalador de nicotina	6	2,1 (1,5-2,9)	24,8 % (19,1-31,6)
Bupropion	26	2,0 (1,8-2,2)	24,2 % (22,2-26,4)
Combinaciones			
Parches TSN + chicles	3	3,6 (2,5-5,2)	36,5 % (28,6-45,3)
Parches TSN + bupropion	3	2,5 (1,9-3,4)	28,9 % (23,5-35,1)
Parches TSN + inhalador <sup>b</sup>	2	2,2 (1,3-3,6)	25,8 % (17,4-36,5)
Tomada de Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 update. US Department of Health and Human Services, May 2008.			
<sup>a</sup> Tasa de abstinencia a los 6 meses frente a placebo.			
<sup>b</sup> Inhalador de nicotina.			
IC: intervalo de confianza; N: número de estudios; OR: <i>odds ratio</i> ; TSN: terapia sustitutiva con nicotina.			



**Tabla 2.6.** Eficacia del tratamiento farmacológico de primera línea para el cese del tabaquismo

Los flujos entre distintos niveles asistenciales deben permitir un abordaje efectivo del tabaquismo que siga los principios de la estrategia de las cinco «A» (**tabla 2.7** y **figura 2.4**) y deriven los casos más difíciles a unidades especializadas de tabaquismo. El abordaje del tabaquismo ha de entenderse como un proceso a lo largo de la vida del paciente (**figura 2.5**), por lo que requiere de una atención continuada hasta consolidar la abstinencia. La recaída forma parte de este proceso y no debe entenderse como un fracaso terapéutico, sino motivar intentos futuros.

<b>Ask (Averigüe)</b>	Preguntar y documentar el hábito tabáquico en todas las visitas
<b>Advice (Asesore)</b>	Recomendar el cese de forma contundente, clara y personalizada
<b>Assess (Aprecie)</b>	Valorar el grado de motivación para realizar un intento de cese
<b>Assist (Ayude)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ofrecer a los pacientes motivados apoyo farmacológico, si lo precisan, además de apoyo motivacional</li> <li>▪ En pacientes poco motivados, realizar intervenciones dirigidas a fomentar el cambio de motivación (entrevista motivacional)</li> </ul>
<b>Arrange (Arregle)</b>	Programar algún tipo de seguimiento tanto en los pacientes motivados para el cese como en los que aún no lo están

**Tabla 2.7.** Reglas de las cinco «A» en el abordaje del tabaquismo

### *Tratamiento farmacológico para el cese del tabaquismo*

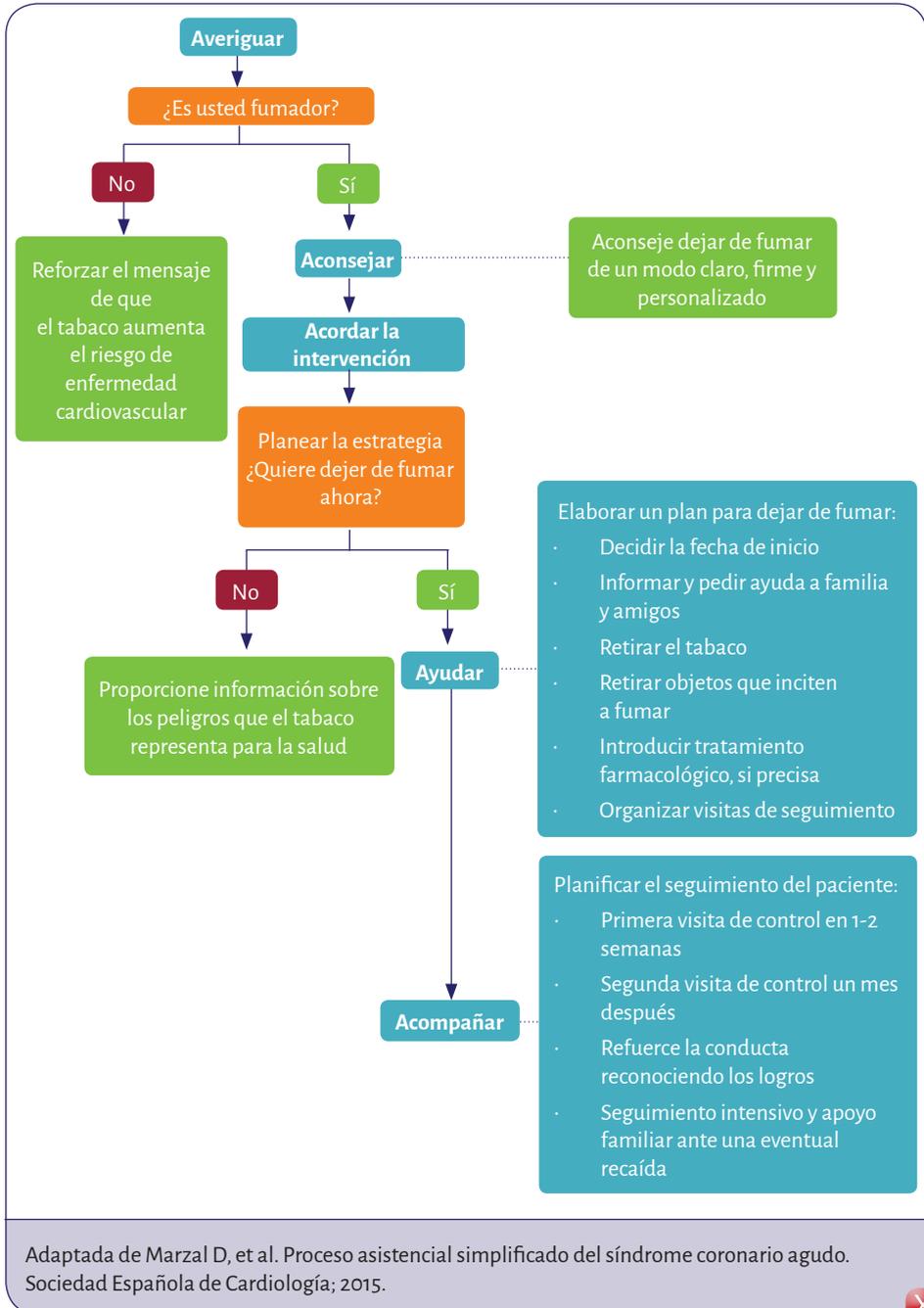
El tratamiento farmacológico de primera línea incluye la terapia de sustitución con nicotina, bupropion y vareniclina.

Terapia de sustitución con nicotina

Todos los tipos de terapia disponibles son efectivos (**tabla 2.8**):

- La elección dependerá del estilo de vida del paciente y de su patrón de fumar.

- La eficacia de los parches de nicotina y la ausencia de efectos adversos han sido probadas en pacientes con enfermedad coronaria.



**Figura 2.4.** Estrategia para el cese del tabaquismo



**Figura 2.5.** Proceso del cese tabáquico

<b>Chicles</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosis: 2 o 4 mg. Se recomienda un chicle cada 1-2 horas durante 6 semanas, posteriormente cada 2-4 horas durante 3 semanas, y finalmente cada 4-8 horas durante 3 semanas</li> <li>▪ En situación de urgencia y exceso de situaciones estimulantes para fumar, se pueden recomendar cuantos chicles sean necesarios</li> </ul>
<b>Parches</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pauta de administración con dosis decrecientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 semanas con las dosis más altas (15 o 21 mg)</li> <li>- 4 semanas con dosis de 10 o 14 mg</li> <li>- 2 semanas con dosis de 5 o 7 mg</li> </ul> </li> <li>▪ Individualizar</li> </ul>
<b>Pastillas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ De 2 a 4 comprimidos para chupar ayudan a aliviar la ansiedad de la abstinencia y se pueden tomar en cualquier momento</li> <li>▪ Se recomiendan de 8 a 12 comprimidos/día (máximo: 15)</li> <li>▪ No se deben usar más de 6 meses</li> </ul>
<b>Inhaladores</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El uso de inhaladores o cigarrillos electrónicos se desaconseja en la actualidad</li> <li>▪ Los umbrales para la toxicidad de las sustancias potencialmente tóxicas del cigarrillo electrónico y los efectos a largo plazo se desconocen</li> </ul>
<b>Spray</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 o 2 pulverizaciones por hora en cada fosa nasal (máximo: 5 dosis/hora o 40 dosis/día)</li> <li>▪ Después de 8 semanas se debe comenzar a reducir la dosis</li> </ul>
<p>Adaptada de Marzal D, et al. Proceso asistencial simplificado del síndrome coronario agudo. Sociedad Española de Cardiología; 2015.</p>	

**Tabla 2.8.** Terapia de sustitución con nicotina

## Bupropion

Está indicado en cualquier fumador que haga un intento serio para dejar de fumar y que consuma más de 10 cigarrillos al día (**tabla 2.9**).

<b>Administración</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ El tratamiento debe comenzar 2 semanas antes del inicio del intento de cese definitivo del tabaquismo:<ul style="list-style-type: none"><li>- La primera semana, un comprimido de 150 mg cada 24 horas</li><li>- Posteriormente, 2 comprimidos de 150 mg de 7 a 9 semanas</li></ul></li></ul>
<b>Contraindicaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Hipersensibilidad</li><li>▪ Antecedente de convulsiones o trastorno convulsivo actual</li><li>▪ Tumor del sistema nervioso central</li><li>▪ En proceso de deshabituación del alcohol o de retirada de cualquier medicamento asociado a riesgo de convulsiones</li><li>▪ Bulimia o anorexia nerviosa</li><li>▪ Cirrosis hepática grave</li><li>▪ Uso concomitante con IMAO: deben transcurrir al menos 14 días de la interrupción de un IMAO irreversible o 24 horas de uno reversible</li><li>▪ Trastorno bipolar</li></ul>
<p>Adaptada de Marzal D, et al. Proceso asistencial simplificado del síndrome coronario agudo. Sociedad Española de Cardiología; 2015. IMAO: inhibidores de la monoamino oxidasa.</p>	

**Tabla 2.9.** Bupropion

## Vareniclina

La evidencia disponible ha demostrado que los beneficios superan el riesgo CV asociado y, por tanto, su uso está recomendado (**tabla 2.10**).

<b>Administración</b>	<p>Debe comenzar a administrarse una semana antes de la fecha fijada por el paciente para dejar de fumar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Días 1 a 3: 0,5 mg/día</li> <li>▪ Días 4 a 7: 0,5 mg/12 horas</li> <li>▪ Día 8 hasta el final del tratamiento en 12 semanas: 1 mg/12 horas</li> </ul>
<b>Contraindicaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipersensibilidad</li> <li>▪ ERC terminal</li> <li>▪ Estados depresivos, agitación o pensamientos suicidas</li> </ul>
<b>Precauciones</b>	<p>En pacientes con insuficiencia renal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro de leve a moderado de la función renal</li> <li>▪ En pacientes con deterioro grave de la función renal, la dosis inicial recomendada es de 0,5 mg/día; posteriormente, se puede titular la dosis hasta un máximo de 0,5 mg/12 horas</li> <li>▪ En pacientes con ERC terminal sometidos a hemodiálisis, se puede administrar una dosis máxima de 0,5 mg/24 horas, si es bien tolerada</li> </ul>
<p>Adaptada de Marzal D, et al. Proceso asistencial simplificado del síndrome coronario agudo. Sociedad Española de Cardiología; 2015. ERC: enfermedad renal crónica.</p>	



**Tabla 2.10.** Vareniclina

## Conclusiones sobre la corrección del estilo de vida en diabéticos

Las recomendaciones sobre el estilo de vida de las GPC de la ESC ([tabla 2.11](#)) se resumen en:

- Las alteraciones del estilo de vida son en sí mismas factores promotores de la aparición de DM2 (dieta inapropiada, sedentarismo, obesidad, tabaquismo) y son alteraciones muy prevalentes en pacientes con diabetes.
- La corrección del estilo de vida mejora los objetivos de control glucémico, de la PA y de los lípidos, así como la calidad de vida de los pacientes.

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
En todos los sujetos con DM e IT se recomienda el abandono del tabaco orientado mediante un asesoramiento estructurado	I	A
Para la prevención de la DM2 y el control de la DM, se recomienda que la ingesta total de grasa sea < 35 %, el consumo de grasa saturada < 10 % y el de ácidos grasos monoinsaturados > 10 % de la energía total	I	A
Para la prevención de la DM2 y el control de la DM se recomienda que la ingesta de fibra alimenticia sea > 40 g/día (o 20 g/1000 kcal/día)	I	A
Para disminuir el peso corporal en la DM puede recomendarse cualquier dieta con una ingesta calórica reducida	I	B
No se recomienda el aporte complementario de vitaminas o micronutrientes para reducir el riesgo de DM2 o ECV en la DM	III	B
Para la prevención y el control de la DM2 y como prevención de la ECV en la DM se recomienda realizar una actividad física moderada o enérgica $\geq$ 150 min/semana	I	A
Para la prevención de la DM2 y el control de la DM, se recomienda realizar ejercicio aeróbico y entrenamiento de resistencia, pero lo mejor es combinar los dos	I	A
Adaptada de Rydén L, et al. Eur Heart J 2013;34:3035-87. <sup>a</sup> Clase de recomendación. <sup>b</sup> Nivel de evidencia. DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; IG: intolerancia a la glucosa.		



**Tabla 2.11.** Corrección del estilo de vida

- El abordaje del estilo de vida debe ser integral y duradero, así como formar parte de la educación diabetológica.
- El paciente diabético debe incorporar el estilo de vida saludable a su autocuidado.
- El enfoque debe ser multidisciplinar y contar con todos los profesionales sanitarios implicados en el abordaje de la diabetes, pues tienen un papel esencial en la implementación de un estilo de vida saludable y en su adherencia.

## OBJETIVOS DE CONTROL GLUCÉMICO

### Consideraciones generales

Las complicaciones microvasculares de la diabetes guardan una estrecha relación con el control glucémico (**tabla 2.12**). Dado que estas complicaciones tienen una repercusión considerable sobre la calidad de vida, es importante evitar o retrasar su desarrollo mediante un control glucémico adecuado y un control estricto de los demás FRCV.

El impacto del control glucémico sobre la enfermedad macrovascular es más discutible y se ve más claramente influida por el control de la PA y los lípidos. Así:

- En el estudio UKPDS, en la rama intensiva de tratamiento, con una HbA<sub>1c</sub> media de 7 %, se obtuvo una reducción de las complicaciones microvasculares del 25 % y se observó una tendencia a la reducción del infarto agudo de miocardio (IAM) del 16 % que no alcanzó la significación estadística (P = 0,052), mientras que no se apreció beneficio en el riesgo de ictus.
- Sin embargo, en otros estudios como ACCORD, ADVANCE y VADT, con un control glucémico estricto de pacientes de alto o muy alto riesgo cardiovascular (RCV) y diabetes de larga evolución, no solo no se observó una reducción de los eventos CV, sino que incluso en el estudio ACCORD se apreció un aumento de la mortalidad CV y de la mortalidad total que obligó a interrumpir de forma anticipada el estudio.

Evento	RRR (IC 95 %)	P
Cualquier objetivo relacionado con la DM	21 % (17-24)	0,0001
Complicaciones microvasculares	37 % (33-41)	0,0001
Infarto agudo de miocardio	14 % (8-21)	0,0001
Muertes relacionadas con la diabetes	21 % (15-27)	0,0001

Adaptada de Stratton IM, et al. BMJ 2000;321:405-12.  
DM: diabetes mellitus; IC: intervalo de confianza; RRR: reducción del riesgo relativo.

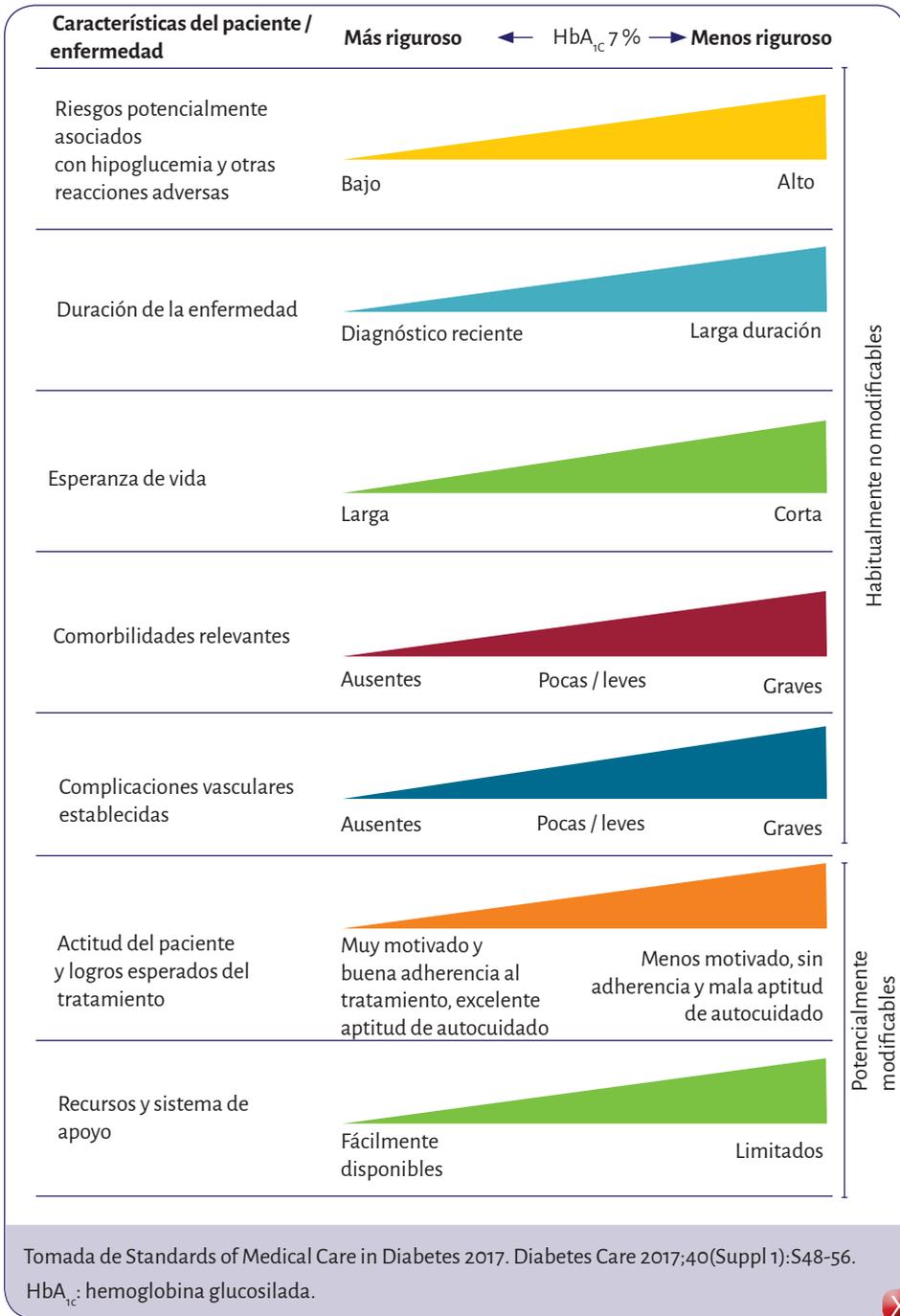
**Tabla 2.12.** Relación del descenso de un 1 % en la hemoglobina glucosilada y la reducción de las complicaciones relacionadas con la diabetes mellitus

- El contexto puede ser diferente si nos situamos en los primeros años de evolución de la diabetes, cuando aún no hay enfermedad micro- y macrovascular establecida. Así, en el seguimiento de la cohorte del UKPDS a 10 años, un control estricto durante los primeros años de evolución de la diabetes contribuyó a una reducción significativa de la mortalidad total y del infarto de miocardio, incluso años después de homogeneizarse las ramas de tratamiento.
- Este beneficio a largo plazo del control glucémico estricto en los primeros años de evolución de la diabetes es lo que se conoce como «memoria glucémica» o «efecto legado». Un control glucémico estricto en los primeros años tras el diagnóstico, sumado al control óptimo del resto de FRCV, tiene un beneficio sobre la enfermedad tanto micro- como macrovascular a largo plazo. No obstante, a medida que aumenta la carga de enfermedad macrovascular establecida, el control glucémico estricto puede ir en detrimento de la mortalidad CV, y no está claro si este aumento de la mortalidad es debido únicamente al incremento de episodios de hipoglucemia.
- De todo ello se deduce que los objetivos de control glucémico deben establecerse de forma individualizada (**tabla 2.13** y **figura 2.6**), teniendo en cuenta la edad y las comorbilidades de cada paciente. Por ello, un aspecto clave en el tratamiento de los pacientes diabéticos con ECV establecida es evitar la

<b>HbA<sub>1c</sub> ≈ 7 %</b>	Es el objetivo general que recomiendan las principales GPC
<b>HbA<sub>1c</sub> &lt; 6,5 %</b>	Puede ser razonable en pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DM2 de diagnóstico reciente</li> <li>▪ Ausencia de enfermedad cardiovascular establecida</li> <li>▪ Perspectiva de vida larga</li> <li>▪ Bajo riesgo de hipoglucemias</li> </ul>
<b>HbA<sub>1c</sub> 7-8 %</b>	Debe considerarse en pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DM de larga evolución</li> <li>▪ Alta carga de enfermedad micro- o macrovascular establecida</li> <li>▪ Edad avanzada o expectativa de vida corta</li> <li>▪ Criterios de fragilidad</li> <li>▪ Comorbilidades</li> <li>▪ Riesgo de hipoglucemias</li> </ul>
DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; GPC: guías de práctica clínica; HbA <sub>1c</sub> : hemoglobina glucosilada.	

**Tabla 2.13.** Objetivos de control glucémico

aparición de hipoglucemias, lo que puede obligar en algunos casos a modificar el tratamiento y relajar los objetivos.



**Figura 2.6.** Objetivos de control glucémico individualizado

## Monitorización del control glucémico

La HbA<sub>1c</sub> es el mejor parámetro para monitorizar el control glucémico, dado que refleja los niveles de glucemia mantenidos en los 2-4 meses previos (**tabla 2.14**). Se trata de una medida ponderada de la glucemia (que incluye glucemias basales y posprandiales), en la que los niveles mantenidos a lo largo del último mes tienen mayor significación (prácticamente un 50 % del valor). Es importante reseñar que la determinación de la HbA<sub>1c</sub> no requiere que el paciente esté en ayunas.

Los niveles de HbA<sub>1c</sub> deben monitorizarse al menos dos veces al año en pacientes en objetivo o con control estable, y con una periodicidad menor en aquellos que no estén en objetivo o que hayan requerido un cambio en el tratamiento hipoglucemiante.

HbA <sub>1c</sub> (%)	Glucemia media (mg/dl)
6	126
7	154
8	183
9	212
10	240
11	269
12	298

HbA<sub>1c</sub> hemoglobina glucosilada.

**Tabla 2.14.** Correlación entre los valores de hemoglobina glucosilada y la glucemia media estimada

## Autocontrol

La participación del paciente en su autocuidado es fundamental en todo el proceso de la diabetes. El autocontrol abarca el control del peso, la inspección de los pies, el control ambulatorio de la PA y en algunos casos las automedidas de la glucemia capilar mediante tiras reactivas (**tabla 2.15**).

Glucemia preprandial	80-130 mg/dl
Glucemia posprandial (1-2 h después de comida)	< 180 mg/dl

<sup>a</sup> Los objetivos deben ser individualizados.

**Tabla 2.15.** Recomendaciones de control de automedidas de glucemia<sup>a</sup>

Aunque existe unanimidad respecto a la monitorización de la glucemia capilar en pacientes en tratamiento con insulina, existen datos discordantes sobre si las auto-medidas mejoran el control en pacientes con DM2 que no requieren insulina. En cualquier caso, el autocontrol glucémico supone un paso más elaborado en el programa educativo de pacientes diabéticos y puede ser una herramienta útil en algunos casos.

## Conclusiones sobre los objetivos de control glucémico

En relación con los objetivos de control glucémico, podemos concluir:

- Los niveles de HbA<sub>1c</sub> guardan una estrecha relación con la enfermedad microvascular en pacientes diabéticos. Sin embargo, su impacto sobre la enfermedad macrovascular es más discutible.
- Los objetivos de control glucémico en pacientes con DM2 deben ser individualizados, y tener en cuenta su edad y sus comorbilidades.
- El objetivo general es mantener unas cifras de HbA<sub>1c</sub> en torno al 7 %, aunque un control más estricto puede ser razonable en pacientes con diagnóstico reciente de diabetes, escasa carga de enfermedad macro- y microvascular, buena adherencia al tratamiento y riesgo bajo de hipoglucemias.
- El objetivo de control glucémico debe ser menos estricto en pacientes frágiles, con larga evolución de la DM, edad avanzada o alta carga de comorbilidades. Asimismo, en pacientes con ECV establecida debe evitarse especialmente el riesgo de hipoglucemia.
- Para prevenir la enfermedad macrovascular, la regla de oro es asegurar un control estricto del resto de FRCV: hipertensión arterial (HTA), dislipemia y tabaquismo.

## CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL

### Consideraciones generales

La HTA es el FRCV más prevalente. Se calcula que del 30 % al 45 % de la población general adulta es hipertensa, prevalencia que puede llegar al 60 % en el caso de los pacientes con diabetes. Por otro lado, es también muy elevado el porcentaje

de pacientes con HTA que presentan alteraciones del metabolismo de la glucosa, tanto diabetes como estados prediabéticos.

La HTA y la diabetes son factores de riesgo independientes para el desarrollo de ECV, pero cuando coexisten tienen un efecto multiplicador en el riesgo de complicaciones tanto macro- como microvasculares. Las GPC de HTA de las Sociedades Europeas de Cardiología y de Hipertensión (**tabla 2.16**) consideran que tienen alto o muy alto riesgo añadido los pacientes hipertensos y diabéticos, y al menos riesgo moderado las personas diabéticas con cifras de PA considerada normal-alta (130-139/85-89 mmHg). Sin embargo, cuando hablamos de RCV global, tener diabetes más otro factor de riesgo como HTA ya estratifica al paciente como de muy alto riesgo.

Otros factores de riesgo, daño orgánico asintomático o enfermedad	Presión arterial (mmHg)			
	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA de grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA de grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA de grado 3 PAS $\geq$ 180 o PAD $\geq$ 110
Sin otros FR		Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
1-2 FR	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto
$\geq$ 3 FR	Riesgo bajo a moderado	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto	Riesgo alto
Daño orgánico, ERC de grado 3 o diabetes mellitus	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo alto a muy alto
ECV sintomática, ERC de grado $\geq$ 4 o diabetes con daño orgánico/FR	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto

Tomada de Mancia G, et al. J Hypertens 2013;31:1281-357.  
 ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FR: factor de riesgo; HTA: hipertensión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

**Tabla 2.16.** Estratificación de riesgo de los pacientes hipertensos

En el caso de la DM1, la HTA suele aparecer tras bastantes años de evolución de la enfermedad y se relaciona con el desarrollo de nefropatía diabética. Sin embargo, en la DM2, la aparición de la HTA puede ser previa o manifestarse en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, por estar en relación con condicionantes comunes a ambos procesos, como resistencia a la insulina, obesidad, envejecimiento, desarrollo de enfermedad renal, y también por el aumento del tono simpático y de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), habitual en estos pacientes. Una situación que considerar en esta asociación es el desarrollo de hiperglucemia como efecto adverso de algunos fármacos antihipertensivos.

En cuanto al control de la HTA, hay que tener en cuenta que los objetivos recomendados por las principales sociedades científicas difieren ligeramente de los de la población general. Las Sociedades Europeas de Cardiología y de Hipertensión aconsejan una presión arterial sistólica (PAS) < 140 mmHg y una presión arterial diastólica (PAD) < 85 mmHg en la mayoría de las personas diabéticas, mientras que en los casos de proteinuria franca se deben considerar cifras de PAS < 130 mmHg si el paciente lo tolera bien. La American Diabetes Association (ADA) aconseja unas cifras de PA de 130/80 mmHg en los pacientes con RCV alto, si se puede lograr sin efectos secundarios del tratamiento. Las GPC de los endocrinólogos americanos y canadienses recomiendan cifras de PA < 130/80 mmHg para la mayoría de los casos.

En lo que sí existe unanimidad es en el abordaje terapéutico, que debe iniciarse con medidas generales sobre el estilo de vida y asociar fármacos antihipertensivos en la práctica totalidad de los pacientes, en función de los niveles de PA y de la comorbilidad que presenten.

Los cambios en el estilo de vida deben instaurarse en todos los pacientes. Al beneficio indudable del ejercicio físico regular y del abandono del tabaco, hay que sumar el efecto antihipertensivo de la dieta y el adelgazamiento. De este modo, en los pacientes diabéticos que también son hipertensos, hay que hacer especial énfasis en la restricción de sal de la dieta; así, si la recomendación general es limitar el consumo de sal a 5-6 g al día (equivalente a 2-2,4 g de sodio), estas personas podrían beneficiarse de una reducción aún mayor. Es también muy importante combatir la obesidad y el sobrepeso, pues en el estudio Look-AHEAD la pérdida de peso se acompañó de un descenso significativo de la PAS.

La intervención terapéutica para el control de la HTA en la persona diabética dependerá del riesgo añadido del paciente ([tabla 2.17](#)). Así, el tratamien-

Otros factores de riesgo, daño orgánico asintomático o enfermedad	Presión arterial (mmHg)			
	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA de grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA de grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA de grado 3 PAS $\geq$ 180 o PAD $\geq$ 110
Sin otros FR	No intervenir sobre la PA	Cambios en el estilo de vida durante varios meses  Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90	Cambios en el estilo de vida durante varias semanas  Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90	Cambios en el estilo de vida  Tratamiento inmediato para la PA con un objetivo de < 140/90
1-2 FR	Cambios en el estilo de vida  No intervenir sobre la PA	Cambios en el estilo de vida durante varias semanas  Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90	Cambios en el estilo de vida durante varias semanas  Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90	Cambios en el estilo de vida  Tratamiento inmediato para la PA con un objetivo de < 140/90
$\geq$ 3 FR	Cambios en el estilo de vida  No intervenir sobre la PA	Cambios en el estilo de vida durante varias semanas  Después añadir tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90	Cambios en el estilo de vida  Tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90	Cambios en el estilo de vida  Tratamiento inmediato para la PA con un objetivo de < 140/90
Daño orgánico, ERC de grado 3 o diabetes mellitus	Cambios en el estilo de vida  No intervenir sobre la PA	Cambios en el estilo de vida  Tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90	Cambios en el estilo de vida  Tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90	Cambios en el estilo de vida  Tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90
ECV sintomática, ERC de grado $\geq$ 4 o daño orgánico/FR	Cambios en el estilo de vida  No intervenir sobre la PA	Cambios en el estilo de vida  Tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90	Cambios en el estilo de vida  Tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90	Cambios en el estilo de vida  Tratamiento para la PA con un objetivo de < 140/90

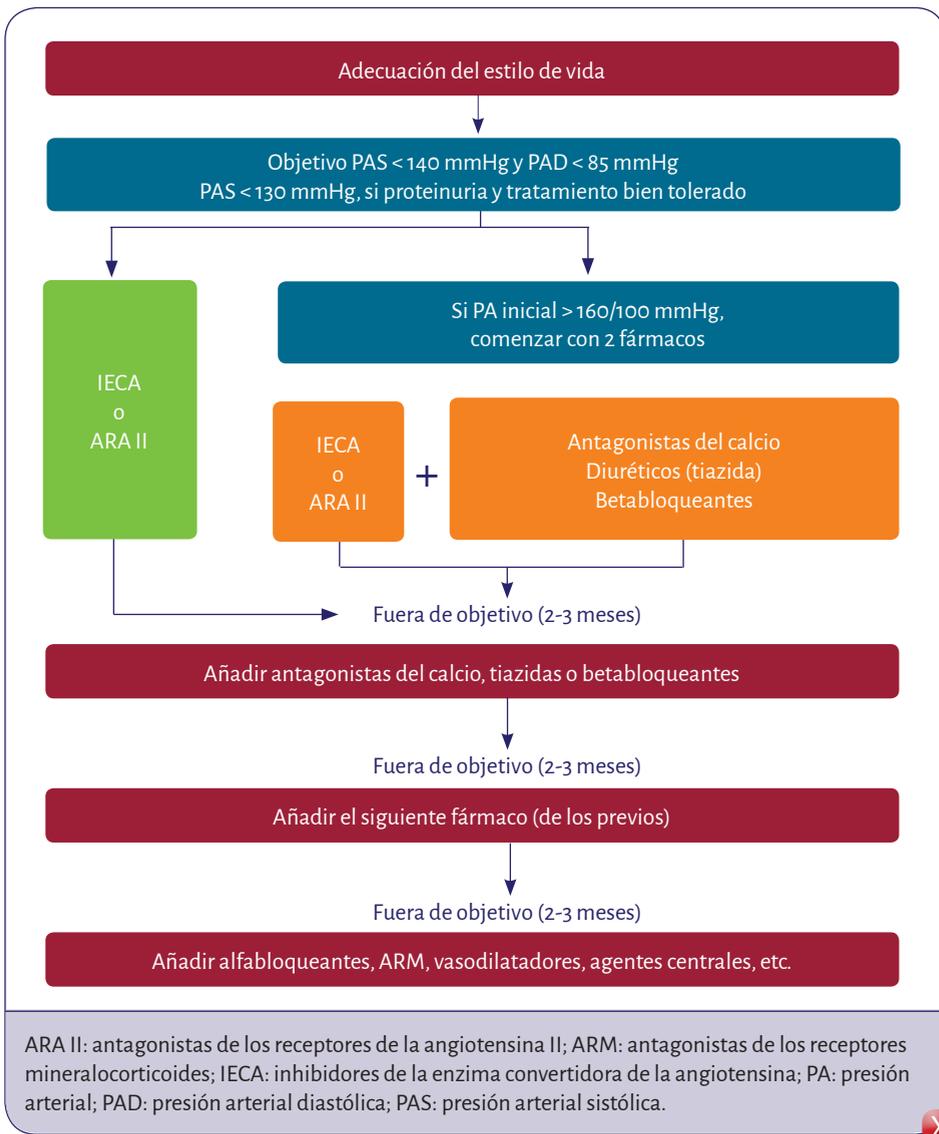
Tomada de Mancia G, et al. J Hypertens 2013;31:1281-357.  
 ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FR: factor de riesgo; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.



**Tabla 2.17.** Intervención terapéutica para el control de la hipertensión arterial según el riesgo añadido de los pacientes

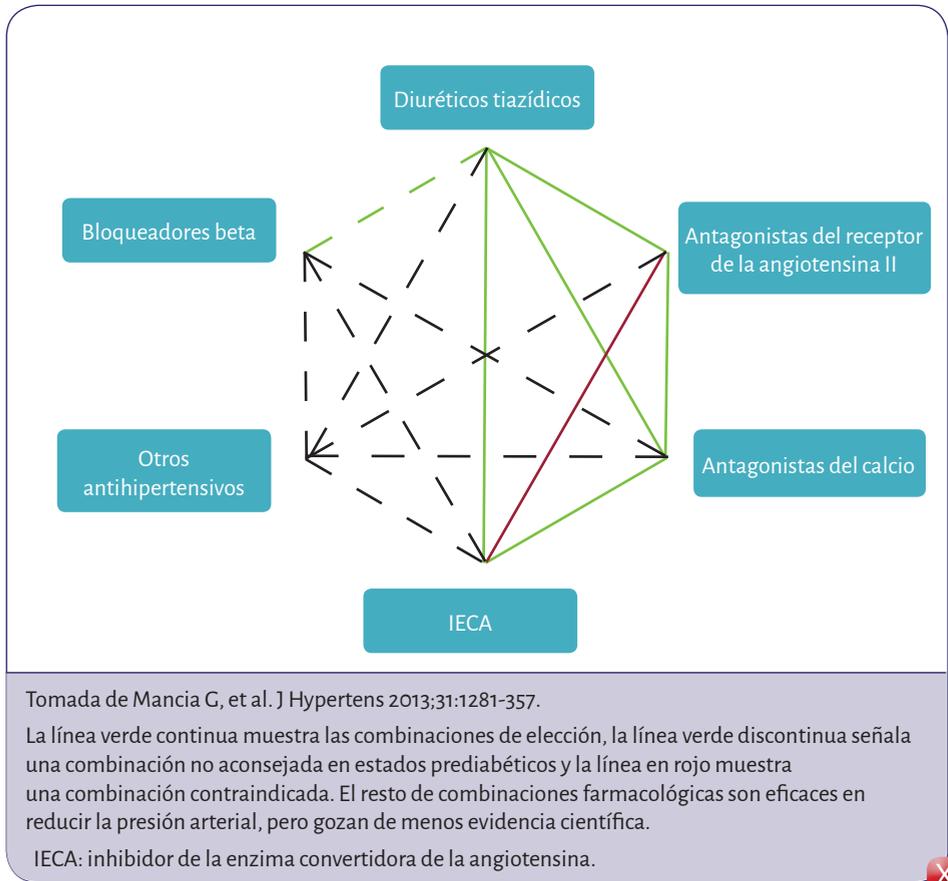
to farmacológico antihipertensivo no debe demorarse en casos de cifras de PA > 140/90 mmHg y debe considerarse la terapia combinada en casos de PA > 160/100 mmHg (**figura 2.7**).

La elección del fármaco antihipertensivo se basará en su eficacia y seguridad, teniendo en consideración que la mayoría de ellos han demostrado su capacidad para reducir la morbimortalidad CV (**figura 2.7**). De todas formas, con frecuencia



**Figura 2.7.** Selección del tratamiento antihipertensivo en el paciente diabético

debemos recurrir a tratamientos combinados para conseguir el control deseado (**figura 2.8**), así que en este escenario la decisión es principalmente con qué se inicia el tratamiento y en qué orden se van asociando otros fármacos cuando son necesarios.



**Figura 2.8.** Combinaciones de fármacos antihipertensivos

## Bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona

Los bloqueadores del SRAA, que incluyen los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), son los que han demostrado mayor beneficio pronóstico CV, más allá de la reducción de la cifras de PA, en los pacientes diabéticos hipertensos, sobre todo en presencia de albuminuria y ECV asociada. Asimismo, han demostrado reducir la progresión de la nefropatía y la retinopatía.

Debería comenzarse siempre el tratamiento con uno de estos fármacos, salvo en casos con contraindicación absoluta, pero nunca deben combinarse entre sí. Los bloqueantes del SRAA han de evitarse en los pacientes de raza negra sin nefropatía asociada al comienzo, porque responden peor a estos fármacos, y se recomienda iniciar el tratamiento con un diurético tiazídico o un antagonista del calcio.

## Antagonistas del calcio

Reducen la PA por su capacidad para bloquear los canales de calcio tipo L a nivel vascular, provocando vasodilatación. Los más utilizados son los dihidropiridínicos, entre ellos amlodipino y nifedipino. Los no dihidropiridínicos, verapamil y diltiazem, tienen también efecto inotrópico y cronotrópico negativos porque además actúan en células miocárdicas y del tejido de conducción.

Los antagonistas del calcio tienen un efecto neutro sobre el metabolismo de la glucosa y han demostrado reducir la albuminuria y la hipertrofia ventricular izquierda, lo que hace muy atractivo su uso en pacientes diabéticos, especialmente cuando son combinados con IECA o ARA II.

Entre sus efectos secundarios, destaca la aparición de edemas, que parece minimizarse en las combinaciones con bloqueadores del SRAA. La taquicardia refleja que provocaban los dihidropiridínicos de primera generación ya no parece ser problema con los más recientes.

## Diuréticos

Su efecto antihipertensivo se debe a la excreción de sodio y reducción del volumen extracelular, y a la disminución de las resistencias periféricas. Potencian la acción de los demás hipotensores, por lo que es muy frecuente su uso en combinación.

Los diuréticos de elección son hidroclorotiazida, clortalidona o indapamida, y los diuréticos de asa quedan relegados para los hipertensos con insuficiencia renal (IR) o insuficiencia cardíaca (IC).

Un aspecto que considerar es la posibilidad de que los diuréticos empeoren el control glucémico. No obstante, parece que es poco relevante desde el punto de

vista clínico y además al menos alguno de ellos, como la indapamida retard, ha demostrado tener efecto nulo sobre los niveles de glucemia.

## Betabloqueantes

Los betabloqueantes (BB) ejercen su efecto por el bloqueo de los receptores beta adrenérgicos:

- Los receptores  $\beta_1$  a nivel cardiaco producen un efecto inotrópico y cronotrópico negativo, y en las células yuxtglomerulares disminución de la secreción de renina.
- Los receptores  $\beta_2$  producen broncoconstricción y disminución de la liberación de insulina, entre otros efectos.
- Algunos compuestos, como labetalol, carvedilol y nebilolol, son  $\alpha$  y  $\beta$  bloqueantes, por lo que tienen además efecto vasodilatador.

Los BB son inferiores a otros fármacos antihipertensivos en la reducción de ictus, probablemente por su menor acción sobre la PA central.

Se ha restringido su uso como antihipertensivos en pacientes diabéticos sin otra cardiopatía con indicación específica como cardiopatía isquémica (CI), IC o control de la frecuencia cardiaca (FC) en la fibrilación auricular (FA), por el efecto metabólico negativo de los BB clásicos no cardioselectivos, que inhiben la liberación de insulina, aumentan la resistencia de los tejidos a la insulina y provocan hiperinsulinemia e hiperglucemia, efectos que no presentan los agentes de última generación, que han demostrado ser neutros en parámetros de perfil glucémico y lipídico.

Algunas sociedades científicas los han relegado a un cuarto escalón del tratamiento antihipertensivo, mientras que otras siguen contemplando su utilización, al menos de los metabólicamente neutros, al mismo nivel que los antagonistas del calcio o los diuréticos.

## Otros fármacos antihipertensivos

Los antagonistas de los receptores mineralocorticoides (ARM) no son considerados fármacos antihipertensivos de primera línea, pero pueden utilizarse en com-

binaciones múltiples en los casos en los que no se consigue un control adecuado. Entre ellos están los que han mostrado ser eficaces en la HTA resistente y los alfa-bloqueantes, que han sido menos estudiados pero con un buen perfil metabólico.

Entre los antihipertensivos de acción central, destaca la alfametildopa, que se utiliza casi exclusivamente en el embarazo.

El aliskiren, un inhibidor directo de la renina, es el único comercializado de este grupo farmacológico y también el único antihipertensivo nuevo de los últimos años. No se incorpora a las recientes recomendaciones, pues los datos disponibles son solo de eficacia antihipertensiva y de efecto favorable sobre marcadores de daño orgánico, pero no de morbimortalidad CV o renal. Su uso está contraindicado en asociación con otro bloqueador del SRAA.

## Tratamiento combinado

En los pacientes diabéticos, tanto por las cifras objetivo recomendadas como por la presencia habitual de otras patologías (obesidad, IR, etc.), es muy difícil lograr un buen control en monoterapia y es habitual la asociación de dos o más fármacos antihipertensivos, ya sean independientes o en combinaciones de varios compuestos en un solo comprimido (figuras 2.7 y 2.8).

Algunas de estas combinaciones, además de potenciar el efecto antihipertensivo y mitigar algunos efectos adversos de los componentes por separado, han demostrado ser superiores en la reducción de eventos CV.

En este sentido, salvo contraindicación o intolerancia, las combinaciones de elección son aquellas basadas en un fármaco bloqueador del SRAA con un antagonista del calcio, preferentemente, o con un diurético tiazídico, dependiendo de las características clínicas y patológicas del paciente. Es frecuente la asociación de estos tres grupos farmacológicos (IECA o ARA II, antagonista del calcio y diurético).

La asociación con BB se suele reservar para aquellas personas que tienen otra patología CV que recomiende su utilización. A pesar de que alguno, como en el caso de los diuréticos, pueda favorecer la aparición de diabetes en personas predispuestas, su efecto «diabetógeno» parece ser poco relevante en los casos de diabetes establecida, en los que se puede combatir optimizando el control de la glucemia.

En ocasiones nos encontramos con pacientes diabéticos que presentan «HTA resistente», es decir, que no alcanzan las cifras objetivo a pesar de un buen cumplimiento de las medidas de estilo de vida y de recibir tratamiento con tres fármacos antihipertensivos en las dosis adecuadas, incluyendo un diurético. En estos casos, además de descartar otras causas de posible mal control o de HTA secundaria, está indicado asociar un ARM, si la función renal y los niveles de potasio lo permiten.

## Otras consideraciones

El tratamiento de la HTA en los pacientes con diabetes es de carácter indefinido, con frecuencia múltiple, además del que reciben por el resto de sus patologías, por lo que debemos implementar todas las medidas posibles para favorecer el cumplimiento, simplificando el tratamiento, intentando reducir el número de comprimidos, con los menos efectos adversos posibles y teniendo en cuenta el coste del tratamiento.

Asimismo, como parte del seguimiento que realizan todos los pacientes en relación con su diabetes, debe incluirse no solo el control periódico de las cifras de PA, sino también la monitorización de la función renal, para hacer los ajustes terapéuticos oportunos a lo largo de la evolución de la enfermedad.

## CONTROL DE LA DISLIPEMIA

### Consideraciones generales

Los pacientes diabéticos presentan en más de un 75 % de los casos alguna alteración del metabolismo de los lípidos. En la mayoría de los casos es la denominada «dislipemia diabética», que se caracteriza por el aumento de la concentración de triglicéridos (TG), el descenso del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y la presencia de partículas de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) pequeñas y densas; si bien, los niveles de colesterol total (CT) y cLDL pueden no estar aumentados con respecto a la población no diabética. Otros hallazgos comunes son el aumento en la concentración de la apolipoproteína (Apo) B, del colesterol transporta-

do en las partículas remanentes de las lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL) y el aumento en la actividad enzimática de la proteína transferidora de ésteres de colesterol y de la lipoproteinlipasa.

Estos cambios lipídicos se atribuyen al aumento del flujo de ácidos grasos libres al hígado, debido a la insulinodeficiencia o a la resistencia a la insulina, modificándose el transporte reverso del colesterol y el metabolismo de las lipoproteínas ricas en TG (quilomicrones y VLDL). Todas las medidas dirigidas a mejorar el control glucémico se traducirán también en una mejoría del perfil lipídico de estos pacientes.

Sin duda, la dislipemia colabora de forma significativa al incremento del RCV de los pacientes diabéticos, pero también hay evidencias de su participación en la progresión de la afectación microvascular. Por tanto, aunque las alteraciones de los lípidos no sean cuantitativamente muy significativas, es necesario su control para disminuir la aparición de complicaciones micro- y macrovasculares.

## Objetivos de control lipídico

Los objetivos de control lipídico recomendados por las principales sociedades científicas en sus GPC se basan en los resultados de los grandes ensayos clínicos que han incluido miles de pacientes diabéticos y se centran en el nivel de cLDL, que se relaciona directamente con el beneficio pronóstico, tanto en prevención primaria como secundaria. Los objetivos de control lipídico reflejados en las GPC en líneas generales coinciden con las recomendaciones de la ESC, para la que, en función de la categoría de riesgo en la que se incluya el paciente (**tabla 2.18**), se definen unos objetivos de tratamiento (**tabla 2.19**), mientras que la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) define unos objetivos de control de la dislipemia basados en los niveles de riesgo del paciente diabético (**tabla 2.20**).

## Recomendaciones de tratamiento

La ESC define una serie de recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia (**tabla 2.21**), con algunas consideraciones de manejo de la dislipemia en el paciente diabético (**tabla 2.22**).

<p><b>Riesgo muy alto</b></p>	<p>Personas con cualquiera de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ECV establecida, clínica o inequívoca según las técnicas de diagnóstico por imágenes. La ECV establecida incluye SCA, revascularización coronaria ICP, IDAC y otros procedimientos de revascularización arterial, AIT y EAP previos. La ECV establecida de forma inequívoca mediante técnicas de diagnóstico por imágenes es aquella que presenta una predisposición importante a experimentar acontecimientos clínicos, como una placa significativa en la angiografía coronaria o en la ecografía carotídea</li> <li>▪ DM con afectación de órgano diana, como proteinuria, o con un factor de riesgo mayor como tabaquismo, hipertensión o dislipidemia</li> <li>▪ Enfermedad renal crónica grave (IFG &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>▪ SCORE calculada ≥ 10 % para el riesgo de ECV mortal en 10 años</li> </ul>
<p><b>Riesgo alto</b></p>	<p>Personas con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Factores de riesgo únicos notablemente elevados, en especial colesterol &gt; 310 mg/dl (&gt; 8 mmol/l) (p. ej., hipercolesterolemia familiar) o PA ≥ 180/110 mmHg</li> <li>▪ La mayoría de los restantes pacientes con DM (algunos pacientes jóvenes con diabetes tipo I pueden encontrarse en una situación de riesgo bajo o moderado)</li> <li>▪ Enfermedad renal crónica moderada (IFG 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>▪ SCORE calculada ≥ 5 % y &lt; 10 % para el riesgo de ECV mortal a los 10 años</li> </ul>
<p>Adaptada de Catapano AL, et al. Eur Heart J 2016;37:2999-3058.  AIT: accidente isquémico transitorio; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; ECV: enfermedad cardiovascular; ICP: intervención coronaria percutánea; IDAC: injerto de derivación de la arteria coronaria; IFG: índice de filtrado glomerular; IM: infarto de miocardio; PA: presión arterial; SCA: síndrome coronario agudo; SCORE: <i>systematic coronary risk estimation</i>.</p>	



**Tabla 2.18.** Categorías de riesgo

El abordaje terapéutico de la dislipemia, como ocurre en el control del resto de FRCV, debe comenzar por el estilo de vida, insistiendo en el abandono del tabaco, la práctica de ejercicio físico regular, la pérdida de peso y

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
En pacientes con riesgo CV MUY ELEVADO <sup>c</sup> , se recomienda un valor objetivo del cLDL < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) o una reducción mínima del 50 % si el cLDL basal <sup>d</sup> se encuentra entre 70 y 135 mg/dl (2,8 y 3,5 mmol/l)	I	B
En pacientes con riesgo CV ELEVADO <sup>c</sup> , se recomienda un valor objetivo del cLDL < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) o una reducción mínima del 50 % si el cLDL basal <sup>d</sup> se encuentra entre 100 y 200 mg/dl (2,6 y 5,2 mmol/l)	I	B

Adaptada de Catapano AL, et al. Eur Heart J 2016;37:2999-3058.

<sup>a</sup> Clase de recomendación.

<sup>b</sup> Nivel de evidencia.

<sup>c</sup> Según tabla de categorías de riesgo.

<sup>d</sup> El término «cLDL basal» se refiere a los niveles en un sujeto que no está tomando ninguna medicación hipolipemiente.

CV: cardiovascular; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad.

**Tabla 2.19.** Recomendaciones para los objetivos de tratamiento según el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad

Niveles de riesgo	Alto	Muy alto	Extremo
	<b>Valores deseables</b>	<b>Valores deseables</b>	<b>Valores deseables</b>
cLDL (mg/dl)	< 100	< 70	< 55
Colesterol no ligado a HDL (mg/dl)	< 130	< 100	< 80
TG (mg/dl)	< 150	< 150	< 150
Apo B (mg/dl)	< 90	< 80	< 70

■ ALTO: DM y otro factor de riesgo mayor y/o edad < 40; ■ MUY ALTO: DM + riesgo mayor de ECVA (HTA, antecedentes familiares, cHDL bajo, tabaquismo, ERC 3-4); ■ EXTREMO: DM más una ECV clínica establecida.

Adaptada de Garber AJ, et al. Endocr Pract 2017;23:207-38.

Apo B: apolipoproteína B; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ERC: enfermedad renal crónica; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; TG: triglicéridos.

**Tabla 2.20.** Objetivos de control de la dislipemia según los niveles de riesgo del paciente diabético

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Prescribir una estatina hasta la dosis más alta recomendada o la dosis tolerable más elevada con el fin de lograr el objetivo	I	A
En caso de intolerancia a las estatinas, deben contemplarse ezetimiba o secuestrantes de ácidos biliares, o ambos combinados	IIa	C
Cuando no se logre el objetivo, debe contemplarse la combinación de una estatina con un inhibidor de la absorción del colesterol	IIa	B
Cuando no se logre el objetivo, debe contemplarse la combinación de una estatina con un secuestrante de ácidos biliares	IIb	C
En pacientes con un riesgo muy alto, con valores persistentemente elevados de cLDL a pesar del tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatinas, la combinación con ezetimiba o en pacientes con intolerancia a las estatinas, puede contemplarse un inhibidor de PCSK9	IIb	C
Adaptada de Catapano AL, et al. Eur Heart J 2016;37:2999-3058. <sup>a</sup> Clase de recomendación. <sup>b</sup> Nivel de evidencia. cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; PCSK9: <i>proprotein convertase subtilisin/kexin type 9</i> .		

**Tabla 2.21.** Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda la reducción del cLDL (al menos el 50 %) con estatinas como primera elección, con independencia de la concentración basal del cLDL, en todos los pacientes con diabetes tipo 1 y en presencia de microalbuminuria y/o enfermedad renal	I	C
El objetivo recomendado para el cLDL en pacientes con diabetes tipo 2 y ECV o nefropatía crónica, y en los pacientes sin ECV de edad > 40 años con uno o más factores de riesgo de ECV o marcadores de afectación de órgano diana, es 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) y el objetivo secundario es un colesterol no ligado a HDL < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) y una apoB < 80 mg/dl	I	B
En todos los pacientes con diabetes tipo 2 sin factores de riesgo adicionales y/o evidencia de afectación de órgano diana, el objetivo principal es un cLDL < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l). Los objetivos secundarios son un colesterol no ligado a HDL < 130 mg/dl (< 3,4 mmol/l) y una apoB < 100 mg/dl	I	B
Adaptada de Catapano AL, et al. Eur Heart J 2016;37:2999-3058. <sup>a</sup> Clase de recomendación. <sup>b</sup> Nivel de evidencia. ApoB: apolipoproteína B; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; ERC: enfermedad renal crónica; ECV: enfermedad cardiovascular; HDL: lipoproteínas de alta densidad.		

**Tabla 2.22.** Recomendaciones para el tratamiento de la dislipemia en la diabetes

una dieta adecuada a las características de cada paciente. De forma general, debe limitarse el consumo de grasas saturadas y colesterol, aumentando el aporte de esteroides, ácidos grasos omega-3 y fibra. Es fundamental el control glucémico, en especial en las personas con niveles muy altos de TG.

La base del tratamiento farmacológico son las estatinas, que, salvo contraindicación o intolerancia, deben recibir prácticamente todos los pacientes diabéticos. Un metanálisis de 14 estudios aleatorizados, que incluyeron más de 18 000 pacientes diabéticos seguidos durante 4,3 años, demostró que cada 40 mg/dl de reducción de cLDL con estatinas se acompaña de un descenso del 9 % en la mortalidad total y de un 13 % en la mortalidad CV.

## Fármacos hipolipemiantes

### *Estatinas*

Las estatinas actúan inhibiendo la enzima hidroximetilglutaril-coenzima A-reductasa en un paso limitante en la síntesis de colesterol (paso de hidroximetilglutaril-CoA a ácido mevalónico). Al disminuir la producción de colesterol intracelular, los hepatocitos aumentan la expresión de receptores LDL, lo que provoca un mayor aclaramiento del cLDL.

Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina son las siete estatinas comercializadas en España :

- Todas deben ser administradas por vía oral, presentan una absorción en torno al 30 % y una biodisponibilidad baja que oscila del 5 % al 51 %.
- Lovastatina, simvastatina y atorvastatina se metabolizan a través del CYP450 3A4 y fluvastatina lo hace a través del isoenzima CYP2C9.
- Pravastatina, rosuvastatina y pitavastatina no se metabolizan a través del citocromo P450. Pravastatina y rosuvastatina son las estatinas más hidrofílicas y se metabolizan a través de unas enzimas presentes en el hepatocito.

- Las estatinas reducen el cLDL de forma dependiente de la dosis, entre un 20 % y un 50-60 %, con efecto inconstante y variable sobre el cHDL, que aumenta de un 4 % a un 10 %, y los TG, que descienden de un 10 % a un 30 %. Según su capacidad para reducir el cLDL, se clasifican en potencia hipolipemiante baja, moderada o alta (**tabla 2.23**).

La ADA aconseja el tratamiento con estatinas, independientemente del nivel de cLDL, en todos los pacientes diabéticos, excepto en los menores de 40 años sin otros FRCV, seleccionando la potencia hipolipemiante de la estatina en función del riesgo del paciente, su edad y comorbilidad. Otras sociedades científicas basan la indicación del tratamiento en el nivel de cLDL (tablas 2.19 y 2.20) y la elección de las dosis en el objetivo para alcanzar. Una excepción son los pacientes con DM1 de RCV alto, en quienes se contempla la administración de estatinas sin tener en cuenta el nivel de lípidos.

La principal limitación para su uso es la aparición de efectos secundarios, que lleva a la suspensión del tratamiento aproximadamente en el 10 % de los pacientes. Las causas más habituales son la toxicidad muscular y hepática, aunque también hay que considerar la interferencia con otros fármacos dependiendo de su metabolismo. En ocasiones, puede subsanarse reduciendo la dosis o cambiando a otra estatina con mejor tolerancia. Un aspecto que ha generado cierta preocupación es la posibilidad de desarrollo de diabetes en pacientes predispuestos, aunque parece que este efecto negativo se ve superado de manera clara por el beneficio

Alta potencia	Moderada potencia	Baja potencia
Reducción cLDL $\geq$ 50 %	Reducción cLDL 30-50 %	Reducción cLDL < 30 %
Atorvastatina 40-80 mg Rosuvastatina 20-40 mg	Atorvastatina 10-20 mg Rosuvastatina 5-10 mg Simvastatina 20-40 mg Pravastatina 40 mg Lovastatina 40 mg Fluvastatina 80 mg Pitavastatina 2-4 mg	Simvastatina 10 mg Pravastatina 10-20 mg Lovastatina 20 mg Fluvastatina 20-40 mg Pitavastatina 1 mg

cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad.

**Tabla 2.23.** Clasificación de las estatinas según su potencia hipolipemiante

en la reducción de eventos CV y, a su vez, no hay datos en personas diabéticas que demuestren que sean perjudiciales por este motivo. Otras alarmas que surgieron en los últimos años, como la aparición de cáncer o de demencia en relación con el tratamiento con estatinas, se han descartado definitivamente.

### *Ezetimiba*

Ezetimiba impide, de forma potente y selectiva, la absorción del colesterol biliar y de la dieta, al inhibir el mecanismo de transporte del colesterol a través de la pared intestinal, interaccionando con la proteína Niemann-Pick C1-like, que reduce la generación de quilomicrones y el almacenamiento de colesterol en el hígado. Esta menor disponibilidad de colesterol provoca una sobreexpresión de los receptores LDL, lo que se traduce en un descenso de los niveles plasmáticos de cLDL, Apo B, colesterol no-HDL y TG. Ezetimiba no interfiere en la absorción de TG, vitaminas liposolubles, ácidos grasos y ácidos biliares.

Se administra por vía oral, en dosis única de 10 mg al día, sin afectarse su actividad ni biodisponibilidad por la hora de la toma o la ingesta de alimentos, y es un fármaco bien tolerado. En diversos estudios ha demostrado descensos medios del CT, el cLDL y la Apo B del 12 %, 18 % y 15 %, respectivamente, un discreto descenso de los TG y un aumento del cHDL. Puede administrarse en monoterapia en los pacientes que no toleran estatinas (tabla 2.21).

### *Fibratos*

Los fibratos son agonistas PPAR- $\alpha$  (receptor activado por proliferadores peroxisómicos- $\alpha$ ). La actividad transcripcional de estos receptores en el tejido hepático es la causante de los efectos lipídicos de los fibratos: reducción de la síntesis de TG y producción de VLDL, formación de LDL grandes y poco densas, y mayor expresión de Apo AI y Apo AII y de transportadores de colesterol, lo que se asocia con un aumento del cHDL y del transporte reverso de colesterol.

Su efecto en la regulación lipídica se manifiesta por una reducción del 40-50 % del nivel de TG plasmáticos y un aumento del 10-20 % del cHDL. El descenso cuantitativo del cLDL es variable, aunque se modifica el patrón de LDL circulantes hacia formas menos densas con menor aterogenicidad.

Los fibratos estarían indicados en el tratamiento de la hipertrigliceridemia aislada, la hiperlipidemia mixta y, especialmente, la dislipidemia aterogénica del síndrome metabólico y la diabetes.

Una interacción significativa de los fibratos es el desplazamiento de la unión a las proteínas plasmáticas de los anticoagulantes cumarínicos, que puede potenciar su efecto anticoagulante. Este efecto puede agravarse por el hecho de que los fibratos reducen el fibrinógeno plasmático. Como comentaremos al hablar de las combinaciones, debe tenerse cuidado con algún fibrato cuando se asocia a estatinas.

### Inhibidores de PCSK9

Los inhibidores de la proproteína convertasa de subtilisina-kexina 9 (iPCSK9) son anticuerpos monoclonales que inhiben la enzima PCSK9. Esta enzima se une a los receptores de LDL de la superficie hepática, promoviendo su degradación. Al inhibir esta enzima, aumentarán los receptores disponibles sobre la membrana del hepatocito, que captarán más moléculas de cLDL circulantes, de modo que disminuye su nivel plasmático.

La utilización de los iPCSK9 frente a placebo logra, en promedio, una disminución del 55 % del cLDL, del 36 % del CT, del 52 % del colesterol no-HDL, del 46 % de la Apo B, del 30 % de la lipoproteína(a) [Lp(a)] y del 16 % de los TG, además de un aumento del 7 % del cHDL y del 6 % de la Apo AI. La eficacia demostrada por los iPCSK9 no parece estar influida por la edad, el sexo, el IMC, enfermedades concomitantes como diabetes, la intensidad del tratamiento con estatinas o los niveles basales de lípidos.

Se administran por vía subcutánea, quincenal o mensualmente. Recientemente se ha aprobado el uso de evolocumab y alirocumab en prevención primaria en la hipercolesterolemia familiar (HF) homocigótica (a partir de 12 años de edad) y en adultos con HF heterocigótica y en prevención secundaria cuando existe contraindicación a estatinas o si no se alcanza el objetivo con la dosis máxima tolerada, una vez descartada la falta de adherencia al tratamiento y a las medidas higiénico-dietéticas.

Los estudios publicados hasta la fecha han demostrado su eficacia y seguridad, y próximamente se conocerán los resultados del primer ensayo clínico con un ob-

jetivo primario que incluye eventos CV, el estudio FOURIER con evolocumab, que ha incluido más de 27 000 pacientes, entre los que hay un 33,9 % de personas diabéticas. A su vez, en los próximos meses se conocerán los datos del estudio ODDYSEY OUTCOMES con alirocumab.

### *Otros fármacos hipolipemiantes*

Existen otros fármacos que pueden ser de utilidad en algunos casos en los que se da contraindicación o intolerancia a la terapia habitual.

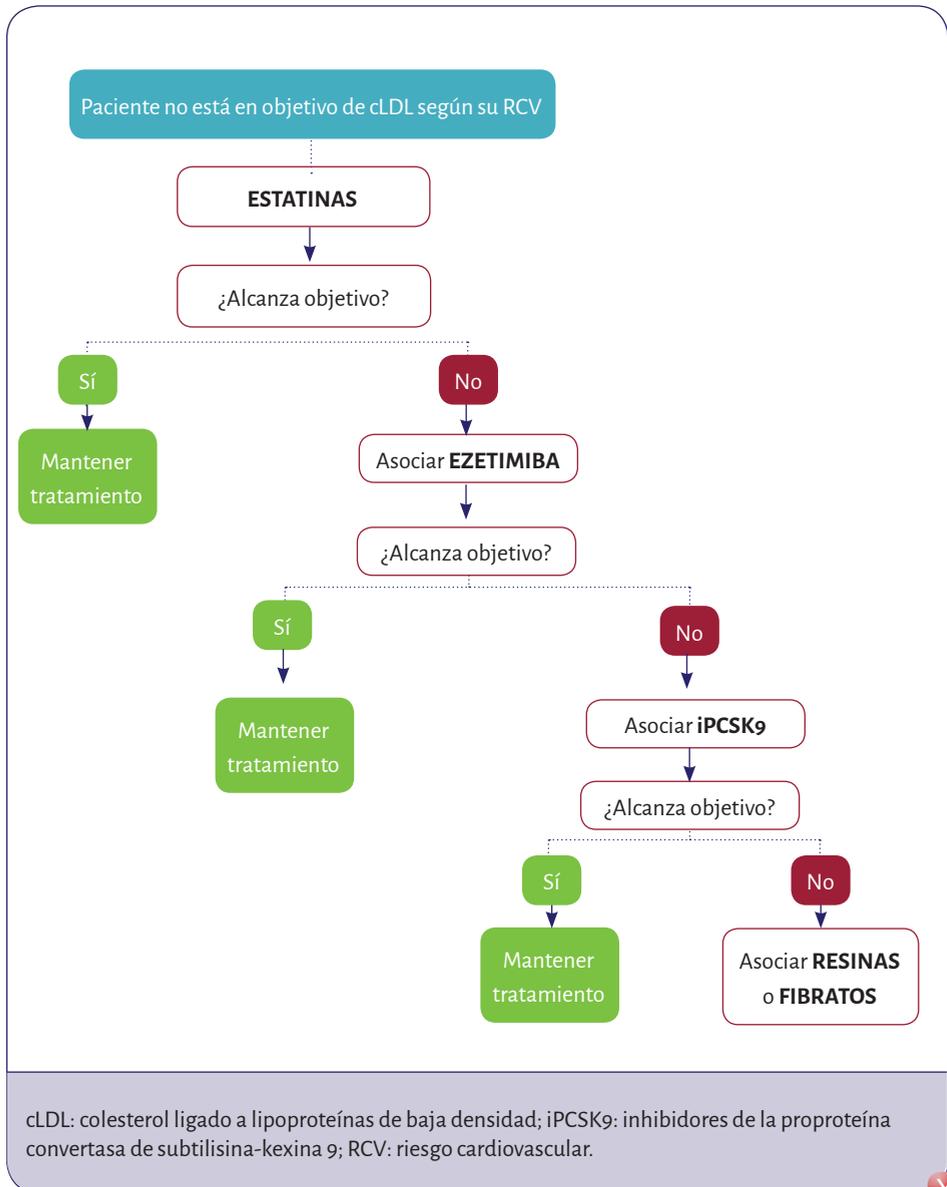
En este sentido, las resinas de intercambio iónico actúan como secuestradores de ácidos biliares, con los que se combinan en el intestino formando complejos insolubles no absorbibles que se excretan en las heces junto con la resina, sin cambios. La eliminación de los ácidos biliares de la circulación enterohepática aumenta el catabolismo de colesterol para formar ácidos biliares. Desde un punto de vista clínico, se observa una disminución del cLDL y del CT, pero tiene poco efecto sobre el cHDL. Parece que también ejercen un efecto beneficioso en la diabetes, al reducir la HbA<sub>1c</sub>, y disminuyen el peso corporal. Su utilización es muy limitada por los efectos adversos gastrointestinales y porque deben administrarse con varias horas de separación de otros fármacos para evitar interferencias, por lo que se reservan para casos de hipercolesterolemias muy graves con respuesta insuficiente al resto de los tratamientos.

Los suplementos de ácidos grasos omega-3, EPA (ácido eicosapentaenoico) y DHA (ácido docosahexaenoico), en dosis de 2-4 g/día reducen el nivel de TG. El mecanismo no se conoce con exactitud, aunque parece existir cierta relación con los receptores PPAR. Los resultados de los estudios no son muy consistentes y hasta que se conozca el resultado de investigaciones en marcha no parece haber mucha evidencia para recomendar su uso, por lo que quedan restringidos a pacientes con hipertrigliceridemia grave que no puedan tomar fibratos o en los que estos sean insuficientes.

El ácido nicotínico, de probado efecto en el aumento del cHDL y la reducción de TG y Lp(a), se ha retirado en Europa por sus efectos adversos y su falta de eficacia en la disminución de la morbimortalidad CV.

## Tratamiento combinado

Cuando no se consigue el objetivo de cLDL deseado a pesar de la dosis máxima tolerada de estatinas, existen varias opciones de terapia combinada (**figura 2.9**).



**Figura 2.9.** Algoritmo de uso de los fármacos hipolipemiantes para alcanzar el objetivo de cLDL recomendado

La asociación de estatinas con ezetimiba ha demostrado ser eficaz en cuanto al efecto hipolipemiante, con un descenso añadido del cLDL de aproximadamente un 20 %, y en la reducción de los eventos CV en algunos escenarios clínicos como la IR y también en pacientes que han presentado un síndrome coronario agudo. En estos últimos, como ha quedado patente en el estudio IMPROVE-IT, el beneficio de alcanzar niveles tan bajos de cLDL (53 mg/dl) y Apo B (70 mg/dl) parece concentrarse en los pacientes diabéticos.

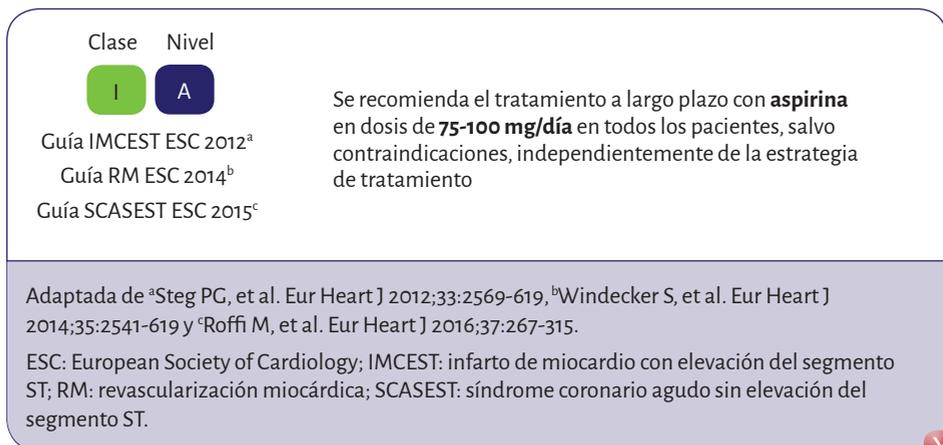
Si a pesar de dosis máxima tolerada de estatinas y ezetimiba, en pacientes de RCV muy alto, persiste un mal control del cLDL, en la actualidad tenemos la posibilidad de asociar el tratamiento con iPCSK9. Cuando se asocian con estatinas, los iPCSK9 logran una disminución del cLDL de hasta un 70 %, del CT de un 46 %, de la Apo B de un 53 %, de la Lp(a) de un 25 % y de los TG de un 46 %, con un aumento del cHDL del 11 % y de la Apo A1 de un 6 %.

Cuando el cLDL está bien controlado, pero hay hipertrigliceridemia, lo que es habitual en los pacientes diabéticos, se puede recurrir al tratamiento combinado de estatinas y fibratos. Las GPC de la ESC contemplan esta estrategia terapéutica a partir de un nivel de TG de 200 mg/dl, mientras que las recomendaciones de las sociedades americanas para el manejo de la diabetes solo lo aconsejan con niveles mucho más elevados (ADA > 1000 mg/dl, AACE > 500 mg/dl) para evitar el riesgo de pancreatitis, no como prevención CV, por la falta de evidencia de beneficio, solo marginal en algún estudio. En cualquier caso, debe evitarse la asociación de estatina con gemfibrozilo, por el mayor riesgo de alteración de la función hepática y de efectos adversos graves, como miositis y rabdomiolisis.

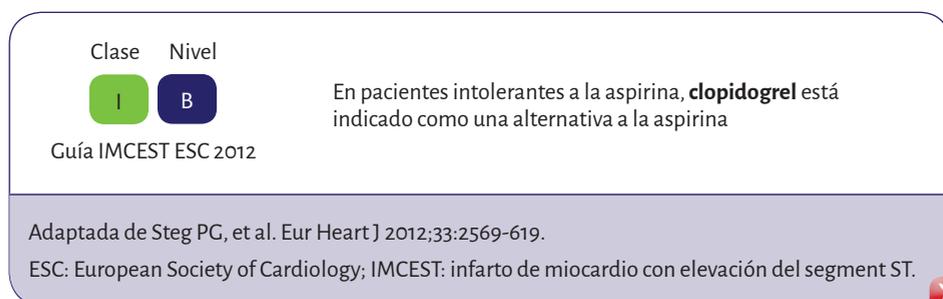
En la actualidad no existe ninguna alternativa terapéutica farmacológica disponible para aumentar los niveles de cHDL, que suelen estar por debajo de lo normal en los pacientes diabéticos.

## **TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE EN EL PACIENTE CON DIABETES**

El tratamiento antiagregante plaquetario (ATP) es un elemento esencial en la estrategia de prevención secundaria en todos los pacientes con ECV, independientemente de que sean diabéticos o no. La base del tratamiento es el ácido acetilsalicílico o aspirina (**figura 2.10**), si bien el clopidogrel es una alternativa en personas con contraindicaciones o intolerantes (**figura 2.11**).



**Figura 2.10.** Recomendación de aspirina en prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular



**Figura 2.11.** Recomendación de clopidogrel como alternativa a la aspirina en prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular

Asimismo, tampoco hay diferencias entre pacientes diabéticos y no diabéticos en la recomendación de doble terapia antiagregante plaquetaria con AAS más un inhibidor del receptor P2Y12 durante un año tras un síndrome coronario agudo (**figura 2.12**) o en caso de revascularización electiva, con una duración que dependerá del tipo de *stent* implantado.

La indicación de tratamiento ATP en los pacientes diabéticos en prevención primaria es muy controvertida. Se sabe que en la diabetes hay una serie de fenómenos patológicos que favorecen la trombosis, como son la disfunción endotelial, la hiperactividad plaquetaria, la generación de trombina y la trombolisis disminuida. Sin embargo, no se ha conseguido demostrar de forma concluyente el beneficio neto del tratamiento antiagregante en los pacientes que no han presentado

Clase	Nivel	
		
Guía SCASEST ESC 2015		
<p>Un <b>inhibidor del receptor P2Y<sub>12</sub></b> se recomienda en adición a la aspirina, durante <b>12 meses</b>, a menos que haya contraindicaciones, como un excesivo riesgo de sangrado</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se recomienda <b>ticagrelor</b> (90 mg dos veces al día), en ausencia de contraindicaciones, para todos los pacientes de <b>moderado-alto riesgo isquémico</b>, independientemente de la estrategia inicial de tratamiento e incluso en los pacientes pretratados con clopidogrel</li> <li>▪ Se recomienda <b>prasugrel</b> (10 mg/día) en pacientes sometidos a una <b>ICP</b>, sin contraindicaciones</li> <li>▪ <b>Clopidogrel</b> (75 mg/día) se recomienda en pacientes que no pueden recibir ticagrelor o prasugrel o requieren anticoagulación oral</li> </ul>		
Clase	Nivel	
		
Guía SCASEST ESC 2015		

Adaptada de Roffi M, et al. Eur Heart J 2016;37:267-315.  
 ESC: European Society of Cardiology; ICP: intervención coronaria percutánea; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

**Figura 2.12.** Recomendación de tratamiento con un inhibidor del receptor P2Y<sub>12</sub> en prevención secundaria tras un síndrome coronario agudo

eventos CV, ya que el riesgo de sangrado puede contrarrestar el efecto protector frente a episodios aterotrombóticos.

En este sentido, las últimas GPC en prevención CV de la ESC de 2016 no recomiendan el tratamiento antiagregante en pacientes diabéticos sin ECV (**tabla 2.24**), que a su vez recogen las principales recomendaciones de manejo del paciente con diabetes. Por su parte, las recientes recomendaciones de la ADA de 2017 intentan ser más explícitas y establecen diferentes perfiles de pacientes diabéticos en los que el beneficio del tratamiento antiagregante en prevención primaria superaría el daño potencial de los efectos adversos, en función de su edad y RCV (**tabla 2.25**).

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda hacer cambios en el estilo de vida, como dejar de fumar, llevar una dieta con bajo contenido en grasas y rica en fibra, hacer ejercicio físico aeróbico y fortalecer la musculatura	I	A
Se recomienda a los pacientes reducir el consumo calórico para ayudarles a adelgazar o evitar el aumento de peso	I	B
Para reducir el riesgo de ECV y complicaciones microvasculares en la DM, se recomienda una concentración de HbA <sub>1c</sub> < 7,0 % (< 53 mmol/mol) en la mayoría de los adultos (excluidas las mujeres embarazadas) con DM tipo 1 o 2	I	A
En los pacientes con una larga evolución de la DM, de edad avanzada, los más debilitados y los que presentan alguna ECV, deben plantearse concentraciones ideales de HbA <sub>1c</sub> menos restrictivas	Ila	B
La concentración ideal de HbA <sub>1c</sub> al diagnóstico o al inicio de la evolución de la DM tipo 2 en pacientes que no están debilitados ni tienen ninguna ECV debería ser ≤ 6,5 % (≤ 48 mmol/mol)	Ila	B
Cuando se lleve a cabo un cribado de la DM en personas con o sin ECV, debe determinarse la concentración de HbA <sub>1c</sub> (puede hacerse sin estar en ayunas) o la glucemia en ayunas. Si aún hay dudas, se puede realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa	Ila	A
Como tratamiento de primera línea, se recomienda la metformina, siempre y cuando se tolere y no esté contraindicada, tras la evaluación de la función renal	I	B
Es recomendable evitar la hipoglucemia y un aumento de peso excesivo; además, en pacientes con la enfermedad avanzada, debe considerarse la posibilidad de abordar el tratamiento (tanto los objetivos terapéuticos como la elección de la medicación) de forma individualizada	Ila	B
En pacientes con DM tipo 2 y ECV, debe considerarse la administración de un iSGLT-2 al inicio de la evolución de la enfermedad para disminuir la mortalidad global y CV	Ila	B
Se recomienda el uso de hipolipemiantes (principalmente, estatinas) para reducir el riesgo CV en todos los pacientes con DM tipo 1 o 2 mayores de 40 años	I	A
El uso de hipolipemiantes (principalmente, estatinas) también puede ser recomendable en personas menores de 40 años con un riesgo considerablemente elevado, en función de la presencia de complicaciones microvasculares o de múltiples factores de riesgo CV	Ilb	A
En pacientes con DM y riesgo muy elevado (véase la tabla 5), se recomienda una concentración de cLDL < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) o una reducción de al menos el 50 % si la concentración de cLDL basal se encuentra entre 70 y 135 mg/dl (entre 1,8 y 3,5 mmol/l) En pacientes con DM y riesgo elevado (véase la tabla 5), se recomienda una concentración de cLDL < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) o una reducción de al menos el 50 % si la concentración de cLDL basal se encuentra entre 100 y 200 mg/dl (entre 2,6 y 5,1 mmol/l)	I	B
En general, en la DM tipo 2 se recomiendan unos valores de PA < 140/85 mmHg, aunque en ciertos pacientes (pacientes jóvenes con un riesgo elevado de complicaciones específicas) estos valores se reducen a < 130/80 mmHg por un riesgo adicional de ictus, retinopatía o albuminuria. Se recomienda el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona para el tratamiento de la hipertensión en la DM, especialmente en presencia de proteinuria o microalbuminuria. Los valores de PA recomendados en la DM tipo 1 son < 130/80 mmHg	I	B
En la DM tipo 2, no se recomiendan los medicamentos que aumentan el cHDL para prevenir las ECV	III	A
No se recomienda el uso de antiagregantes plaquetarios (p. ej., ácido acetilsalicílico) en personas con DM sin ninguna ECV	III	A
Adaptada de Piepoli MF, et al. Eur Heart J 2016;37:2315-81. <sup>a</sup> Clase de recomendación. <sup>b</sup> Nivel de evidencia. cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; HbA <sub>1c</sub> : hemoglobina glucosilada; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; PA: presión arterial.		

**Tabla 2.24.** Recomendaciones de manejo de la diabetes en las guías de prevención cardiovascular de la Sociedad Europea de Cardiología

Considerar AAS en prevención primaria
<ul style="list-style-type: none"> <li>DM1 o DM2 con RCV aumentado y bajo riesgo de sangrado</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Edad <math>\geq</math> 50 años (mujeres y varones) + al menos 1 FRCV mayor               <ul style="list-style-type: none"> <li>Historia familiar de enfermedad aterosclerótica precoz</li> <li>Hipertensión arterial</li> <li>Dislipemia</li> <li>Tabaquismo</li> <li>Albuminuria</li> </ul> </li> </ul>
No se recomienda AAS en prevención primaria
<ul style="list-style-type: none"> <li>Edad <math>&lt;</math> 50 años (mujeres y varones) sin FRCV</li> </ul>
Aplicar juicio clínico
<ul style="list-style-type: none"> <li>Edad <math>&lt;</math> 50 años (mujeres y varones) con FRCV</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Edad <math>\geq</math> 50 años (mujeres y varones) sin FRCV</li> </ul>
<p>Adaptada de Diabetes Care 2017;40(Suppl 1):S75-87.  AAS: ácido acetilsalicílico; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; RCV: riesgo cardiovascular.</p>

**Tabla 2.25.** Recomendaciones de tratamiento antiagregante en prevención primaria de la American Diabetes Association 2017

## Bibliografía recomendada

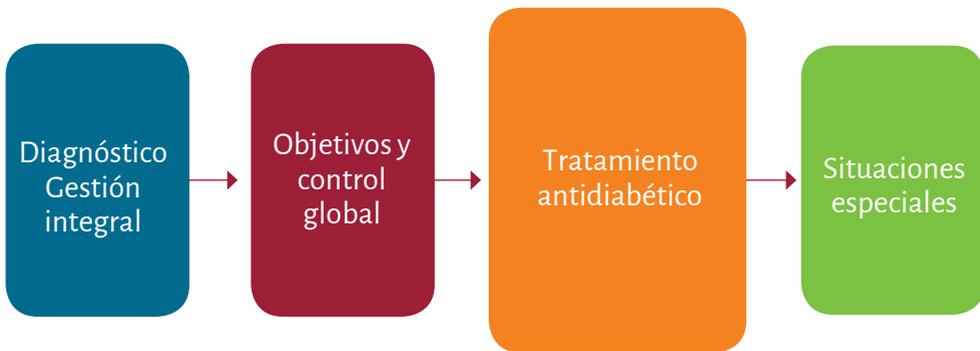
- Marzal D, López-Sendón JL, Roldán I, Castro A, Ferreiro JL, García-Moll X, et al. Proceso asistencial simplificado del síndrome coronario agudo. 1.<sup>a</sup> ed. Madrid (España): Sociedad Española de Cardiología; 2015.
- Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035-87. [\[PubMed\]](#)
- Stratton IM, Adler AI, Neil AH, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12. [\[PubMed\]](#)

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S48-S56. [\[Pubmed\]](#)
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357. [\[Pubmed\]](#)
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81. [\[Pubmed\]](#)
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058. [\[Pubmed\]](#)
- Garber A, Abrahamson M, Barzilay J, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2017 Executive Summary. *Endocr Pract* 2017;23:207-38. [\[Pubmed\]](#)
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S75-S87. [\[Pubmed\]](#)
- Fiore MC, Jaen CR, Baker TB. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, U.S. Public Health Service, 2008.
- Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012;33:2569-619. [\[Pubmed\]](#)
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al.; Authors/Task Force members. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-619. [\[Pubmed\]](#)

- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016;37:267-315. [[Pubmed](#)]

 [Volver a la tabla de contenido](#)





# Tratamiento antidiabético en pacientes con enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2

---

### FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS

El riesgo de muerte CV, de episodios CV mayores y de IC es mayor en los pacientes diabéticos frente a los no diabéticos.

Durante años el tratamiento antidiabético no se ha asociado a beneficio clínico CV, sino que, en algunos casos, ha incrementado el riesgo de complicaciones CV, IC y mortalidad de los pacientes. Por ello, es necesario conocer los principales efectos sistémicos y CV de cada familia de fármacos, así como el riesgo potencial asociado a cada familia de fármacos antidiabéticos ([tabla 3.1](#)).

### Biguanidas (metformina)

La metformina se recomienda como primer escalón de tratamiento de la DM2 en las GPC de las principales sociedades científicas. La preferencia por este fármaco sobre otros antidiabéticos orales (ADO) se basa en la larga experiencia de uso, su efectividad, su tolerabilidad, su seguridad y su bajo coste.

Los principales estudios de seguridad y eficacia CV con metformina son UKPDS11 y UKPDS a 10 años, que mostraron que el tratamiento a largo plazo con metformina es seguro y una reducción significativa de las complicaciones microvasculares y de IAM en un grupo pequeño de pacientes con DM2 de comienzo reciente y con sobrepeso.

	MET	iSGLT-2	aGLP-1	IDPP-4	Insulina	Pioglitazona	SU/GLIN	iAG
Hipoglucemia	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Moderado-severo	Neutro	Moderado-severo/leve	Neutro
Aumento de peso	Leve	Pierde	Pierde	Neutro	Gana	Gana	Gana	Neutro
Infecciones GU	Neutro	Leve	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro
IC / eventos CV	Posible beneficio	Beneficio (canagliflozina y empagliflozina)	Neutro/beneficio (liraglutida y semaglutida)	Neutro	Neutro	Moderado-severo/no	Moderado/?	Neutro
Fracturas	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro

■ Beneficio    ■ Riesgo leve    ■ Riesgo moderado/severo

Tomada de Castro A, et al. Actualización del tratamiento antidiabético en el paciente con enfermedad cardiovascular. Sociedad Española de Cardiología; 2016.

aGLP1: análogos del receptor del péptido semejante al glucagón tipo 1; CV: cardiovasculares; GLIN: glinidas; GU: genitourinarias; iAG: inhibidores de alfa glucosidasa; IC: insuficiencia cardiaca; iDPP-4: inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; MET: metformina; SU: sulfonilureas.

**Tabla 3.1.** Riesgo y beneficio de los fármacos antidiabéticos

En relación con la IC, metformina ha mostrado beneficio en pacientes con DM2 e IC en estudios observacionales y metanálisis.

Los principales factores limitantes para el uso de metformina son la tolerancia digestiva y la función renal. La acidosis láctica es una complicación rara, con 5 casos/100 000 pacientes/año de tratamiento, principalmente relacionada con la IR.

En este sentido, la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) han actualizado recientemente sus recomendaciones respecto al uso de metformina de forma segura:

- Está contraindicada en pacientes con aclaramiento de creatinina (AICr) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Puede mantenerse con precaución y monitorizando la función renal en pacientes con AICr entre 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

- No se recomienda iniciar el tratamiento con metformina en pacientes con  $\text{AICr} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

## Secretagogos

En este grupo se incluyen sulfonilureas (SU) y glinidas.

### *Sulfonilureas*

En relación con las SU, se han publicado registros, estudios y metanálisis con resultados dispares.

En el metanálisis de Monami et al., las SU, comparadas con otros fármacos hipoglucemiantes, no parecían aumentar la incidencia global de eventos CV, aunque podrían incrementar el riesgo de ictus y se asociaron a un aumento significativo de mortalidad. En otra revisión se concluyó que el tratamiento con SU aumentaba de manera significativa la mortalidad total y CV, en comparación con otros hipoglucemiantes, y este aumento era aún más pronunciado frente a metformina.

El estudio ADVANCE ha sido el único que ha demostrado que la gliclazida no aumentaba las complicaciones macrovasculares y tenía un efecto nefroprotector.

Las SU no han demostrado hasta la fecha ser beneficiosas en reducir las complicaciones macrovasculares de los pacientes con DM2 y, excepto la gliclazida, todas parecen asociarse a mayor riesgo de complicaciones CV en pacientes con ECV.

### *Glinidas*

Las glinidas, repaglinida y nateglinida, ejercen su efecto hipoglucemiante aumentando la secreción de insulina y reduciendo fundamentalmente la glucemia posprandial.

En la actualidad no se dispone de evidencia suficiente que confirme la seguridad CV de las glinidas. Su asociación con hipoglucemias y su perfil CV similar a SU en un único estudio desaconsejan su uso en pacientes con enfermedad CV.

## Inhibidores de la alfa-glucosidasa

Los inhibidores de la alfa-glucosidasa, 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. Estos fármacos también contribuyen al descenso de los TG a nivel posprandial.

En el estudio STOP-NIDDM, se evaluó el RCV de pacientes con tolerancia alterada a la glucosa, así como el riesgo de desarrollar DM2. En el grupo de acarbosa se observó un descenso del riesgo relativo de eventos CV del 49 % en comparación con placebo. Sin embargo, el número de eventos fue pequeño y no tuvo la suficiente potencia estadística para afirmar que el tratamiento con acarbosa en estos pacientes se asoció con protección CV.

En la actualidad, está en marcha el ACE (Acarbose Cardiovascular Evaluation) Trial, para evaluar los efectos de la acarbosa añadida al tratamiento CV estándar en pacientes con enfermedad arterial coronaria y tolerancia alterada a la glucosa.

Si bien el perfil de estos fármacos parece favorable sobre el RCV, los datos disponibles son escasos y se necesitan más estudios diseñados de forma específica para demostrarlo.

## Glitazonas

Las glitazonas ejercen su acción a través de cuatro mecanismos:

- 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.

La rosiglitazona fue retirada del mercado europeo por la EMA debido al aumento de riesgo de IAM. En Estados Unidos sigue en el mercado, aunque como última alternativa terapéutica.

En la actualidad, en Europa solamente disponemos de la pioglitazona, que no se ha asociado con IAM, pero que, a pesar de ello, no se recomienda como opción terapéutica para pacientes con DM2 y ECV por el riesgo de IC y está contraindicada en pacientes con IC ya establecida.

### Inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4

El mecanismo de acción de los inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4 (iDPP-4) consiste en evitar la inactivación del péptido semejante a glucagón tipo 1 (GLP-1) para, de ese modo, potenciar y prolongar los efectos de la liberación endógena de esta hormona, mejorando de modo sustancial el control glucémico en ayuno y posprandial, y sin producir hipoglucemia. Han sido publicados diversos estudios de seguridad CV con iDPP-4 ([tabla 3.2](#)).

iDPP-4	Estudio	Publicado	Seguridad CV	Eficacia CV
Alogliptina	EXAMINE	2013	Sí (dudas IC)	Neutro
Saxagliptina	SAVOR	2013	Sí, en eventos CV No, en IC (↑)	Neutro
Sitagliptina	TECOS	2015	Sí	Neutro
Linagliptina	CAROLINA	En marcha	-	-
Linagliptina	CARMELINA	En marcha	-	-
Vildagliptina	VIVID	2013	Objetivos ecocardiográficos, no de seguridad	Neutro

Tomada de Castro A, et al. Actualización del tratamiento antidiabético en el paciente con enfermedad cardiovascular. Sociedad Española de Cardiología; 2016.  
CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardiaca; iDPP-4: inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4.

**Tabla 3.2.** Estudios de seguridad cardiovascular con inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4

El estudio TECOS es el de seguimiento más largo, con cifras basales de HbA<sub>1c</sub> 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 principal compuesto de muerte CV, nuevo IAM, nuevo accidente cerebrovascular [ACV] o ingreso por angina inestable), ni en los ingresos por IC.

Vildagliptina ha sido evaluada en un metanálisis que incluyó más de 17 000 pacientes y mostró seguridad CV en eventos CV, sin incremento del riesgo de IC, en comparación con otros ADO.

Asimismo, la FDA ha publicado recientemente un comunicado en el que advertía de la asociación entre el uso de saxagliptina y alogliptina con un incremento del riesgo de IC, y desaconsejaba su utilización en pacientes con IC o riesgo de padecerla y en aquellos con IR.

En conclusión, los iDPP-4 tienen un perfil de seguridad CV aceptable, sobre todo sitagliptina, pero no se ha demostrado ninguna eficacia en la reducción de eventos CV.

## Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) inhiben la reabsorción renal de glucosa, aumentando su excreción renal, y ayudan a la reducción de la hiperglucemia.

El estudio EMPA-REG OUTCOME, que incluyó 7020 pacientes con DM2 y ECV establecida, con rangos de HbA<sub>1c</sub> entre 7-10 %, comparó empagliflozina frente a placebo. Se observó una reducción del objetivo primario, variable compuesta por mortalidad CV, IAM no mortal o ictus no mortal, con empagliflozina (10,5 % frente a 12,1 %; *hazard ratio* [HR] 0,86; P = 0,04). No hubo diferencias significativas en las tasas de IAM o de ACV, pero empagliflozina mostró una reducción significativa del riesgo de muerte CV del 38 %. Asimismo, empagliflozina obtuvo una reducción del riesgo relativo de hospitalización por IC del 35 % y de la mortalidad total del 32 %. En el subestudio renal del EMPA-REG OUTCOME, se demostró un efecto nefroprotector de empagliflozina, con una disminución del 39 % de la progresión de la IR en comparación con placebo (12,7 % frente a 18,8 %; HR 0,61; P < 0,001). También se observaron diferencias significativas en la reducción del riesgo de albuminuria y la necesidad de diálisis con empagliflozina.

Recientemente se han publicado los datos del programa CANVAS con canagliflozina, que incluyó a 10.142 pacientes con DM2 y alto RCV, 65,6 % con historia de ECV. Canagliflozina mostró superioridad frente al grupo placebo en la reducción del objetivo primario de muerte CV, IAM no fatal o ictus no fatal

(26,9 frente a 31,5 por 1000 pacientes/año, HR 0,86; P = 0,02), sin diferencias significativas en cada uno de los componentes de este evento primario, incluida la mortalidad CV, HR 0,87 (IC95% 0,72-1,06). Asimismo, canagliflozina redujo el riesgo de hospitalización por IC un 33%, sin reducción significativa de la mortalidad total, HR 0,87 (IC95% 0,74-1,01). Los resultados renales mostraron un posible beneficio de la canagliflozina en la progresión de la albuminuria, HR 0,73 (IC 95 % 0,67- 0,79) y de un objetivo compuesto en un 40% de reducción sostenida de la IFG, la necesidad de trasplante renal y de muerte por causa renal, HR 0,60 (IC 95 % 0,47- 0,77). Los datos de seguridad mostraron que los efectos adversos graves fueron más frecuentes en el grupo placebo, mientras que en el grupo de canagliflozina se observó un incremento del riesgo de amputaciones (6,3 frente a 3,4 por 1000 pacientes/año, HR 1,97 (IC 95 % 1,41-2,75), resultando el antecedente de amputaciones previas como el predictor más potente.

Asimismo, está en marcha el estudio DECLARE con dapagliflozina en población con DM2 con alto RCV o ECV establecida y con objetivos similares a los de los dos estudios anteriormente comentados.

## **Análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1**

El GLP-1 es una hormona derivada del intestino que desempeña un papel importante, junto con el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa, a la hora de contribuir a la secreción de insulina dependiente de la glucosa después de una comida. El GLP-1 también suprime la secreción de glucagón posprandial de las células  $\alpha$  pancreáticas, ralentiza el ritmo del vaciado gástrico por su efecto en el nervio vago y estimula la saciedad a través de la activación del receptor en el hipotálamo. Estos efectos derivan en una reducción de la ingesta de alimentos y en una pérdida de peso.

Desde la perspectiva del beneficio CV, en la actualidad se han publicado los resultados de los estudios pivotaes de lixisenatida, liraglutida y semaglutida: ELIXA, LEADER y SUSTAIN-6, respectivamente.

El ELIXA es el primer estudio de seguridad CV realizado con análogos del receptor GLP-1 (aGLP-1). El objetivo principal compuesto del estudio fue valorar la muerte CV, el IAM no fatal, el ictus no fatal y el ingreso por angina inestable. No se observaron diferencias significativas en el objetivo principal compuesto CV. Los pacientes con IC basal tenían mucho peor pronóstico en ambos grupos de tratamiento.

El estudio LEADER, que incluyó pacientes con DM2 y alto RCV, mostró una reducción del evento primario, tiempo hasta la muerte CV, IAM no fatal o ACV no fatal con liraglutida frente a placebo (13,0 % frente a 14,9 %; HR 0,87; P = 0,01). El beneficio se relacionó con una reducción de la mortalidad CV (8,2 % frente a 9,6 %; HR 0,78; P = 0,007), mientras que no hubo diferencias significativas en los otros componentes evento primario. Asimismo, se observó una reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas (HR 0,85; P = 0,02). Su comportamiento fue neutro en el riesgo de hospitalización por IC. Así, LEADER es el primer estudio con aGLP-1 que ha demostrado una reducción de mortalidad.

En este sentido, el estudio SUSTAIN-6, con semaglutida, mostró una reducción significativa del objetivo primario compuesto de muerte CV, del IAM no fatal e ictus no fatal del 26 % (P = 0,02), del ictus del 39 % (P = 0,04) y de la revascularización coronaria o periférica del 35 % (P = 0,003), sin reducción del riesgo de mortalidad CV, ni hospitalización por IC.

## Insulina

La evidencia del beneficio a largo plazo del tratamiento con insulina en pacientes con DM2 se centra fundamentalmente en los resultados del estudio UKPDS y su prolongación a 10 años, donde se observó que en la rama de tratamiento intensivo con insulina se producía una reducción de las complicaciones microvasculares de un 25 % ya en los primeros 10 años, mientras que la reducción de la mortalidad y de las complicaciones macrovasculares no fue significativa hasta pasados 20 años del inicio del estudio.

A pesar del amplio uso del tratamiento con insulina en pacientes con DM2, no disponíamos de estudios aleatorizados de seguridad CV hasta la publicación del estudio ORIGIN, que evaluó la hipótesis de que la insulina basal para normalizar los niveles de glucemia podía reducir los eventos CV en pacientes de riesgo con alteración del metabolismo de la glucosa. Se consideraron dos objetivos principales del estudio: muerte de causa CV, IAM no mortal o ACV no mortal, así como la suma del primer objetivo y cualquier procedimiento de revascularización (cardíaco, carotídeo o periférico) o ingreso por IC. La mediana de seguimiento fue de 6,2 años. Las tasas de eventos CV fueron similares en los grupos de insulina glargina y de tratamiento estándar para el primer objetivo. Tampoco hubo diferencia significativa en la mortalidad o en los eventos microvasculares.

Recientemente, se ha publicado el estudio DEVOTE, en el que se evalúa la seguridad CV de la insulina degludec frente a insulina glargina en 7637 pacientes con RCV alto. El objetivo primario fue un combinado de muerte CV, infarto no fatal e ictus no fatal. Los objetivos secundarios fueron tasa de hipoglucemias graves, proporción de

pacientes con hipoglucemias graves y tasa de hipoglucemias nocturnas graves. El objetivo primario cumplió el objetivo de no inferioridad, es decir, no hubo más incidencia de episodios CV mayores ni de muerte en el grupo de insulina degludec (HR 0,91). Para el objetivo secundario, insulina degludec mostró una reducción significativa del 40 % de hipoglucemias graves, un 27 % menos de pacientes que presentaron hipoglucemias graves y un 54 % menos de hipoglucemias nocturnas graves.

En conclusión, estos estudios han mostrado la seguridad CV de insulina glargina y degludec, así como la ausencia de un incremento en la incidencia de cánceres.

### TRATAMIENTO ANTIDIABÉTICO EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Tras la revisión de la evidencia existente hasta la actualidad sobre el efecto de los fármacos antidiabéticos, la elección de estos en el paciente con DM2 y ECV ha de hacerse según la demostración de la seguridad CV y el beneficio clínico en la reducción de eventos CV (eficacia CV) en los estudios clínicos ([tabla 3.3](#)).

Eficacia CV	Seguridad CV	Reducción HbA <sub>1c</sub>	< Hipoglucemias
Canagliflozina y Empagliflozina (iSGLT-2)	Canagliflozina y Empagliflozina (iSGLT-2)	iSGLT-2	iSGLT-2
Metformina	Metformina	Metformina	Metformina
Liraglutida y Semaglutida (aGLP-1)	Liraglutida y Semaglutida (aGLP-1)	aGLP-1	aGLP-1
	Sitagliptina (iDPP-4)	iDPP-4	iDPP-4
	Gliclazida (SU)	Gliclazida (SU)	
	Insulina	Insulina	

Tomada de Castro A, et al. Actualización del tratamiento antidiabético en el paciente con enfermedad cardiovascular. Sociedad Española de Cardiología; 2016.  
aGLP-1: análogos del receptor del péptido semejante al glucagón tipo 1; CV: cardiovascular; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; iDPP-4: inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4; iSGLT-2: inhibidores de cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; SU: sulfonilureas.

**Tabla 3.3.** Seguridad cardiovascular y beneficio clínico en la reducción de eventos cardiovasculares o eficacia cardiovascular en los estudios clínicos

La elección del tratamiento antidiabético en el paciente con DM2 y ECV se fundamenta en los resultados de seguridad y eficacia CV evidenciados en los estudios publicados hasta la fecha, así como en las características de los pacientes incluidos (**tabla 3.4** y **figura 3.1**). En este sentido, no se recomiendan fármacos que no han demostrado seguridad o eficacia CV o que han mostrado un incremento de RCV, como las SU, o un aumento del riesgo de IC, como la pioglitazona.

## TRATAMIENTO CON INSULINA

### Introducción

La elección del tratamiento con insulina dentro de la estrategia de manejo del paciente con DM2 y ECV (**figura 3.1**) se centra fundamentalmente en pacientes con HbA1c > 10 %, que no alcanzan el objetivo de HbA1c recomendado bajo tratamiento previo con los ADO correspondientes o como alternativa terapéutica en pacientes con índice de filtrado glomerular (IFG) < 30 ml/min/1,73 m2.

La insulina es el fármaco antidiabético que reduce la glucosa de forma más potente (**tabla 3.5**).

	Estadios 1-2 FG > 60 ml/min	Estadio 3a FG 45-60 ml/min	Estadio 3b FG 30-44 ml/min	Estadios 4-5 FG < 30 ml/min
Insulina	■	■	■	■
Repaglinida	■	■	■	■
iDPP-4	■	■	■	■
Metmorfina	■	■	■	■
aGLP-1	■	■	■	■
iSGLT-2 <sup>a</sup>	■	■	■	■

■ Uso seguro    ■ Uso con precaución    ■ Uso no recomendado

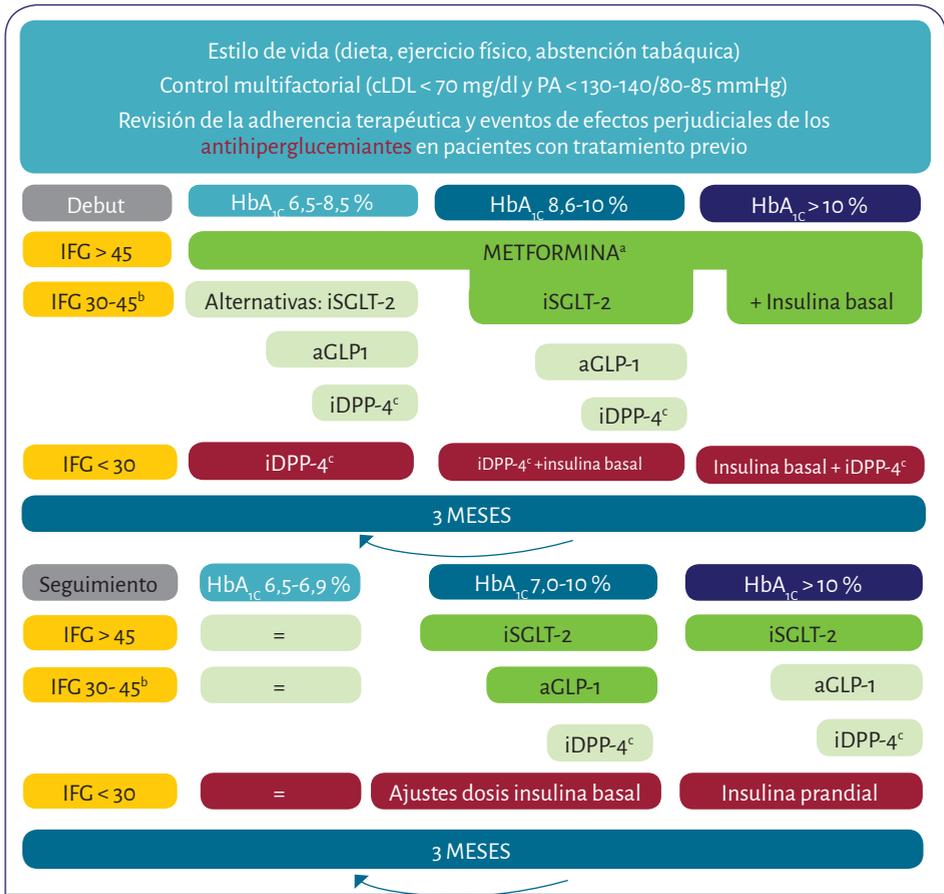
Tomada de Castro A, et al. Actualización del tratamiento antidiabético en el paciente con enfermedad cardiovascular. Sociedad Española de Cardiología; 2016.

<sup>a</sup> Por ficha técnica los iSGLT2 no están recomendados en FG < 45 ml/min. En el caso de empagliflozina, con FG 45-60 ml/min se puede mantener y ajustar a la dosis de 10 mg, pero no iniciar, mientras que con FG < 45 ml/min se debe interrumpir.

aGLP-1: análogos del receptor del péptido semejante al glucagón tipo 1; FG: filtrado glomerular; iDPP-4: inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.



**Tabla 3.4.** Ajuste de dosis de los antidiabéticos según la función renal



Tomada de Castro A, et al. Actualización del tratamiento antidiabético en el paciente con enfermedad cardiovascular. Sociedad Española de Cardiología; 2016.

<sup>a</sup> Con IFG 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, metformina se puede utilizar en pacientes que ya la tomaban previamente. No se recomienda iniciarla en este rango.

<sup>b</sup> Ficha técnica: no deben iniciarse en pacientes con una TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o un CrCl < 60 ml/min. En pacientes que toleran iSGLT-2 o aGLP-1 y cuya TFGe se encuentra sistemáticamente por debajo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o con un CrCl < 60 ml/min, se deben administrar con precaución. El tratamiento debe interrumpirse cuando sistemáticamente la TFGe se encuentre por debajo de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o el CrCl por debajo de 45 ml/min. Sin embargo, en ensayos clínicos estos fármacos han demostrado seguridad con FG por encima de 30 ml/min. En ensayos clínicos, se ha probado su seguridad hasta 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (esta información no está en ficha técnica).

<sup>c</sup>iDPP-4: ajuste de dosis según la función renal (esta información no está en ficha técnica).

aGLP-1: análogos del receptor del péptido semejante al glucagón tipo 1; cLDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; FG: filtrado glomerular; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; iDPP-4: inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4; IFG: índice de filtrado glomerular; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; PA: presión arterial; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.

**Figura 3.1.** Algoritmo terapéutico del paciente con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular

Intervención	Reducción esperada de la HbA <sub>1c</sub> (%)
Intervención en estilo de vida	1-2 %
Metformina	1-2 %
Sulfonilureas	1-2 %
Insulina	1,5-3,5 %
Glinidas	1-1,5 %
Tiazolidinedionas	0,5-1,4 %
Inhibidores de la alfa-glucosidasa	0,5-0,8 %
aGLP-1	0,5-1 %
iDDP-4	0,5-0,8 %

Adaptada de Nathan DM, et al. Diabetes Care 2009;32:193-203.

aGLP-1: análogos del receptor del péptido semejante al glucagón tipo 1; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada;

iDDP-4: inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4.



**Tabla 3.5.** Reducción esperada de la hemoglobina glucosilada con diferentes intervenciones hipogluceмиantes

Cuando se indica el inicio de una terapia de la insulina (**tabla 3.6**), al elegir la formulación inicial, son diversos factores los que hay que tener en consideración (**tabla 3.7**).

### Condiciones previas a la insulinización. Educación terapéutica

Antes de instaurar el tratamiento con insulina, es preciso que el paciente o su cuidador entiendan una serie de conceptos sin los cuales no será posible un tratamiento adecuado. De este modo, la educación terapéutica en diabetes y la colaboración entre los profesionales sanitarios y el paciente son cruciales para conseguir los objetivos propuestos con el tratamiento con insulina.

#### *Autocontroles de glucemia capilar*

Para realizar el ajuste de la dosis de insulina, es preciso conocer los valores de glucemia a lo largo del día, por lo que es recomendable que los pacientes aprendan la técnica para determinar la glucemia mediante el uso de glucómetros. Además, debemos enseñar al paciente en qué horario debe realizar las determinaciones, lo cual dependerá sobre todo de la pauta de insulina que reciba. También podremos enseñarle a realizar los ajustes en el tratamiento según el resultado obtenido.

<b>Debut DM2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Muy sintomáticos (polidipsia, poliuria)</li> <li>▪ Marcado catabolismo (pérdida de peso, cetosis)</li> <li>▪ <math>HbA_{1c} \geq 10\%</math> o glucemias <math>\geq 300</math> mg/dl</li> <li>▪ <math>HbA_{1c} \geq 8,6\%</math> e IFG <math>&lt; 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul>
<b>Seguimiento DM2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fracaso del tratamiento con otros antidiabéticos a pesar de uso de antidiabéticos orales en combinación en dosis plenas</li> <li>▪ Descompensaciones hiperglucémicas agudas</li> <li>▪ Enfermedades intercurrentes: sepsis, infarto agudo de miocardio, cirugía mayor, traumatismo grave, intolerancia oral, insuficiencia cardíaca, hepática o renal aguda</li> <li>▪ Embarazo</li> <li>▪ Cetonuria intensa o pérdida de peso no explicable por dieta hipocalórica</li> </ul>
DM2: diabetes mellitus tipo 2; $HbA_{1c}$ : hemoglobina glucosilada; IFG: índice de filtrado glomerular.	

**Tabla 3.6.** Indicaciones de tratamiento con insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Edad</li> <li>▪ Expectativa de vida</li> <li>▪ Comorbilidades: insuficiencia renal o hepática</li> <li>▪ Enfermedad cardiovascular</li> <li>▪ Complicaciones microvasculares avanzadas</li> <li>▪ Perfil del paciente: obesidad, riesgo de hipoglucemias, motivación</li> <li>▪ Consideraciones particulares: nivel cognitivo, estado socio-sanitario</li> </ul>
---

**Tabla 3.7.** Factores que considerar al iniciar un tratamiento con insulina

### *Técnica de manejo de la insulina*

Antes de que el paciente inicie la administración de insulina, es imprescindible que aprenda a manejar el dispositivo (colocar la aguja, purgarla, seleccionar las unidades de insulina) y que conozca cómo se debe realizar la punción, en qué zonas del cuerpo y la necesidad de ir rotando el lugar de cada punción.

## *Dieta por raciones*

La cantidad de insulina que se administrará dependerá, al menos en parte, de la cantidad de raciones de hidratos de carbono que ingiere el paciente a lo largo del día. Esto es de especial importancia en aquellos casos en que se utiliza insulina rápida en la terapia, ya que la dosis necesaria dependerá de la cantidad de hidratos de carbono de la ingesta en que se administra. Por ello, los pacientes deben aprender qué alimentos contienen hidratos de carbono en su composición y cómo cuantificarlos.

## *Reconocer y tratar las hipoglucemias*

El tratamiento con insulina puede producir hipoglucemias, de modo que los pacientes y su entorno más cercano deben aprender a prevenirlas, reconocerlas y tratarlas.

## **Tipos de insulinas**

Asimismo, a la hora de iniciar el tratamiento con insulina, hemos de conocer los tipos de insulinas y dispositivos disponibles ([tablas 3.8 y 3.9](#) y [figura 3.2](#)).

## **Pautas de insulinización**

Los pacientes que toman dos ADO y tienen una  $HbA_{1c} > 8,0$  %, especialmente en casos de DM2 de larga duración, tienen menos probabilidades de alcanzar el objetivo de  $HbA_{1c}$  recomendado con un tercer ADO que con la introducción de insulina.

La pauta de insulinización deberá ser adaptada a las características del paciente y a la consideración de diversos factores:

- Perfil glucémico. Si la glucemia es alta por la mañana y durante el día desciende hasta el punto de que el paciente puede llegar a tener una glucemia normal-baja antes de acostarse, se debe elegir una insulina que cubra las 24 horas del día, pero que a la vez no incremente el riesgo de hipoglucemia cuando la glucemia del paciente se normaliza.

INSULINA			VIALES	PLUMAS*	Inicio	Pico máximo	Duración	Aspecto	
PRANDIAL	ULTRARRÁPIDAS	ASPART	Apidra®	NovoRapid FlexPen®	10-15 min	1-2 h	3-5 h	Claro	
		GLULISINA		Apidra Solostar®					
		LISPRO	100 UI/ml	Humalog®					Humalog KwikPen®
		200 UI/ml		Humalog KwikPen 200®					
	RÁPIDA		Actrapid® Humulina Regular®	Actrapid Innolet®	30 min	2-4 h	6 h	Claro	
BASAL	INTERMEDIAS	NPH	Insulatard® Humulina NPH®	Insulatard FlexPen® Humulina NPH KwikPen®	1-2 h	4-8 h	12 h	Turbio	
	PROLONGADAS	GLARGINA	100 UI/ml		Abasaglar KwikPen® (biosimilar)	1-2 h	Sin pico	20-24 h	Claro
				Lantus®	Lantus Solostar®	1-2 h	Sin pico	20-24 h	Claro
		300 UI/ml		Toujeo Solostar®	3-4 h	Sin pico	24-36 h	Claro	
		DETEMIR		Levemir FlexPen® Levemir Innolet®	1-2 h	Sin pico	12-18 h	Claro	
		DEGLUDEC		Tresiba 100 FlexTouch®	1-2 h	Sin pico	24-42 h	Claro	
MEZCLAS**	(Con insulina humana)	RÁPIDA + NPH	Mixtard 30® Humulina 30:70®	Mixtard 30 Innolet® Humulina 30:70 KwikPen®	30 min	Doble	12 h	Turbio	
	(Con análogos de insulina)	ASPART + NPA***		NovoMix 30 FlexPen® NovoMix 50 FlexPen® NovoMix 70 FlexPen®	10-15 min	Doble	12 h	Turbio	
		LISPRO + NPL		Humalog Mix 25 KwikPen® Humalog Mix 50 KwikPen®	10-15 min	Doble	12 h	Turbio	

NPA: *Neutral Protamine Aspart*; NPH: *Neutral Protamine Hagedorn*; NPL: *Neutral Protamine Lispro*.  
 \*Plumas o bolígrafos. Su nombre consta de dos palabras: la primera se refiere al nombre comercial de la insulina y la segunda al nombre del dispositivo de administración.  
 \*\*Mezclas. El número que aparece, si solo hay uno, o el primero, si aparecen dos, hace referencia a la proporción de insulina prandial que lleva la mezcla (p. ej., Mixtard 30 Innolet incluye un 30 % de insulina rápida y un 70 % de NPH; Humalog Mix 50 KwikPen se compone de un 50 % de insulina lispro y un 50 % de NPL.  
 \*\*\*Insulina NPA es un análogo de acción inmediata que no existe comercializado por sí mismo, pero sí en esta mezcla. Su perfil es como el de las insulinas NPH y NPL.

**Tabla 3.8.** Insulinas comercializadas en España y sus características

- Grado de efectividad que consigue el paciente con su insulina actual y objetivo de glucemia para controlar la diabetes del paciente.
- Frecuencia con la que puede administrarse la insulina el paciente y grado de efectividad que puede lograr si precisa más de una inyección diaria.
- Costes de la insulina.

Insulinas humanas	
Rápidas	Actrapid InnoLet
Intermedias	Insulatard FlexPen Humulina NPH KwikPen
Mezclas	Mixtard 30 InnoLet Humulina 30/70 KwikPen
Análogos de insulina	
Ultrarrápidas (bolus)	Apidra SoloStar 1 JuniorStar NovoRapid FlexPen 1 NovoPen Humalog y Humalog 200 KwikPen
Mezclas	NovoMix 30, 50 y 70 FlexPen Humalog Mix 25 y 50 KwikPen
Lentas	Lantus SoloStar 1 JuniorStar Abasaglar KwikPen LeveMir FlexPen 1 InnoLet Toujeo SoloStar Tresiba FlexTouch
<p><sup>a</sup> El nombre de las plumas o bolígrafos consta de dos palabras: la primera se refiere al nombre comercial de la insulina (azul) y la segunda al nombre del dispositivo de administración (verde). NPH: <i>Neutral Protamine Hagedorn</i>.</p>	

**Tabla 3.9.** Tipos de insulinas comercializadas en España<sup>a</sup>



**Figura 3.2.** Dispositivos para la administración de insulina en 2017

## Insulina basal

### Selección de la insulina basal

En la selección de la insulina es necesario tener en cuenta el inicio de acción, el pico de efecto máximo y la duración del efecto de la insulina.

Entre el conjunto de insulinas disponibles en la actualidad ([tabla 3.10](#)), existen diferentes tipos de insulina basal.

Acción	Control glucémico	Pico	Duración efecto
<b>Corta</b>			
Aspart	10-20 minutos	1-3 horas	3-5 horas
Lispro	15 minutos	30-70 minutos	2-5 horas
Regular	30 minutos	1,5-3,5 horas	7-8 horas
<b>Intermedia<sup>a</sup></b>			
NPH o NPL	2-4 horas	4-8 horas	10-16 horas
<b>Lenta<sup>a</sup></b>			
Detemir	2 horas	Sin pico	Hasta 24 horas
Glargina	2 horas	Sin pico	Hasta 24 horas
<b>Ultralenta<sup>a</sup></b>			
Glargina U300 <sup>b</sup>	> 2 horas	Sin pico	> 24 horas (hasta 40 horas)
Degludec U100 o U200 <sup>c</sup>	> 2 horas	Sin pico	> 24 horas (hasta 40 horas)

<sup>a</sup> Tipos de insulina basal.  
<sup>b</sup> Administración una vez al día con una ventana de 3 horas.  
<sup>c</sup> Administración una vez al día en cualquier momento.  
NPH: Neutral Protamine Hagedorn; NPL: *Neutral Protamine Lispro*.

**Tabla 3.10.** Tipos de insulina

### *Basales intermedias*

- Incluyen fundamentalmente la insulina NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) y la NPL (*Neutral Protamine Lispro*).
- Muy efectivas en los pacientes con glucemias muy elevadas al amanecer y relativamente bien controladas el resto del día.
- Se administran a la hora de acostarse, para aprovechar su pico de efecto máximo a las 6-8 horas de la administración y la desaparición de su efecto cuando el paciente necesita una menor cantidad de insulina.
- De interés en pacientes en tratamiento con corticoides. Así, la insulina NPH administrada a la vez que la prednisona controla mucho mejor la glucemia durante el día, con menor riesgo de hipoglucemia nocturna cuando comienza a desaparecer el efecto de la prednisona. Asimismo, resulta de interés en embarazadas, pacientes con alimentación irregular al mediodía y para reducir costes.

### *Basales lentas*

- Se incluyen las insulinas glargina y detemir.
- Se pueden administrar a cualquier hora, pero no presentan un efecto con perfil de 24 horas de duración.
- Disponibles en concentración U100 (100 unidades/ml). Puede ser necesaria la administración de dos inyecciones diarias para conseguir una cobertura completa de 24 horas o para evitar dosis altas de más de 50 unidades.

### *Basales ultralentas*

- Insulinas glargina U300 y degludec U100 o U200.
- La insulina glargina U300 tiene un efecto de más de 24 horas y la insulina degludec, tanto en la concentración de U100 como en la de U200, tiene una duración cercana a las 40 horas.

- Pueden administrarse a cualquier hora del día.
- Al estar concentradas, liberan la misma dosis de insulina en un volumen más bajo. Así, la U300 puede administrarse en un tercio del volumen que el paciente está inyectándose previamente y la U200 en la mitad del volumen.
- Los programas EDITION, con insulina glargina U300, y SWITCH 1, con degludec U200, han mostrado un ajuste de dosis más seguro, sin comprometer el control glucémico y con un menor riesgo de hipoglucemias.
- De especial interés en pacientes que precisan una duración más prolongada del efecto o si necesitan dosis más altas de insulina.

### Inicio y ajuste de la insulina basal

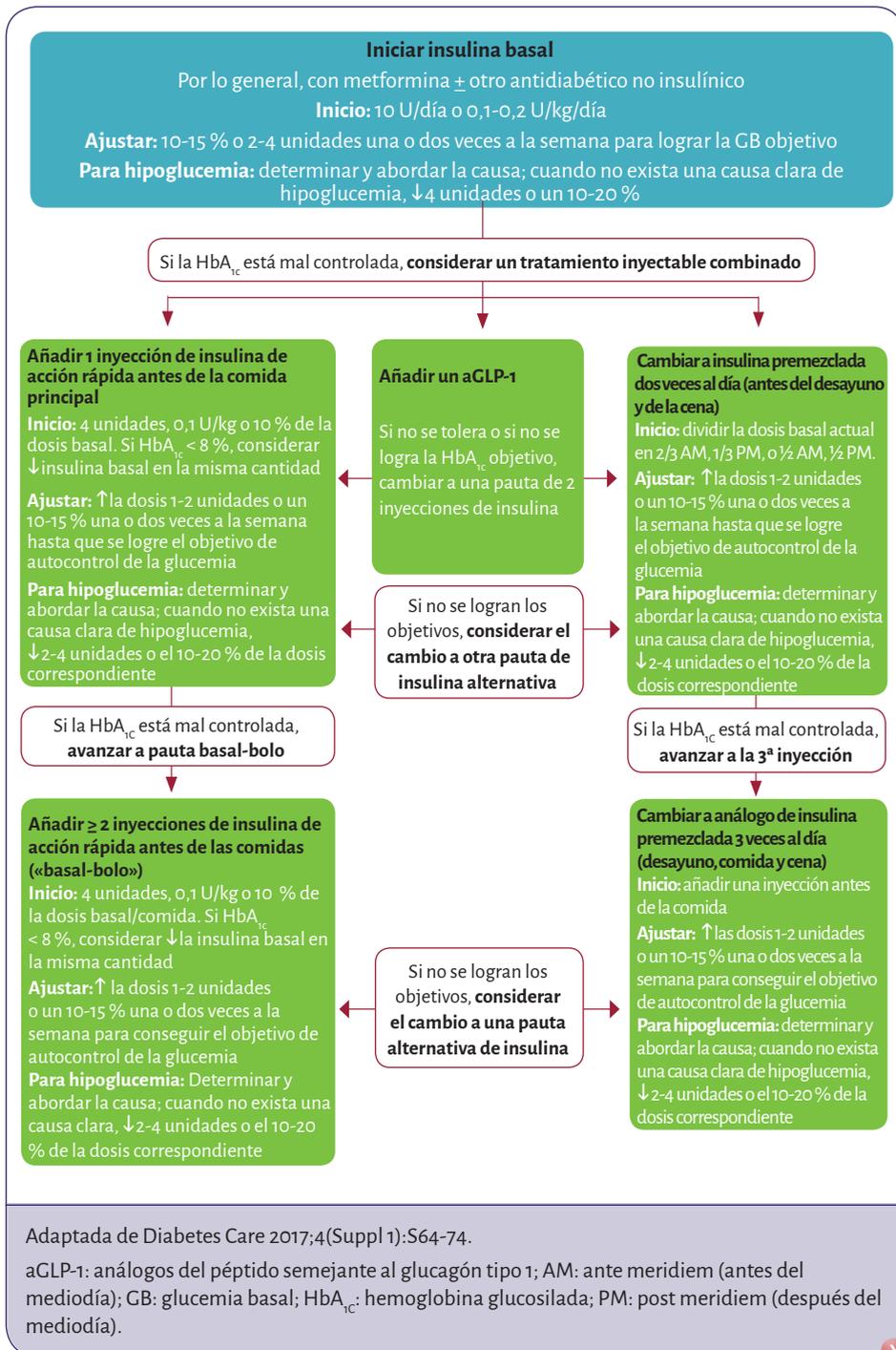
El tratamiento con insulina basal se añade al tratamiento con ADO del paciente, por lo habitual metformina, en la dosis inicial de 10 UI/día o 0,1-0,2 UI/kg/día (**figura 3.3**).

La dosis debe ajustarse a intervalos regulares y bastante cortos para alcanzar el objetivo de control glucémico evitando la hipoglucemia:

- Se aumentará la dosis inicial de insulina en 2 UI cada 3 días hasta conseguir que la glucemia en ayunas sea menor de 130 mg/dl.
- Si los valores de partida están muy alterados, con glucemias en ayunas >180 mg/dl, se incrementará la dosis en 4 UI cada 3 días.

Al cabo de dos o tres meses de haber ajustado la dosis de insulina, se determinará la HbA<sub>1c</sub>:

- Si se encuentra en el objetivo recomendado, se mantendrá el tratamiento.
- Si el valor es mayor del objetivo recomendado, se realizará un perfil glucémico con seis mediciones (antes y 2 horas después del desayuno, la comida y la cena), en dos días diferentes (un día de semana y otro de fin de semana), con el fin de buscar episodios de hiperglucemia posprandial, lo cual requeriría la administración de múltiples dosis de insulina para su buen control.



**Figura 3.3.** Inicio y ajuste de la dosis de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

En cuanto al tratamiento antidiabético que recibía el paciente antes de iniciar la terapia con insulina, se recomienda continuar siempre que sea posible con la metformina, y puede retirarse o no el resto de tratamientos.

### *Administración de dosis múltiples de insulina*

La administración de dosis múltiples de insulina debe plantearse cuando no se alcanza el control glucémico recomendado con la administración de una dosis de insulina basal, aunque existen algunas situaciones en las que no se recomienda (**tabla 3.11**).

Existen diferentes pautas de intensificación del tratamiento con insulina mediante la administración de dosis múltiples.

#### Terapia basal plus

Es la pauta de intensificación del tratamiento con insulina recomendada de manera preferente por el consenso de las sociedades americana y europea de diabetes.

Se aconseja en pacientes previamente tratados con una dosis de insulina basal y mal control glucémico a pesar de haber ajustado la dosis de insulina (figura 3.3).

Consiste en la adición de una dosis de insulina rápida o ultrarrápida en aquella comida del día en que la glucemia posprandial sea más elevada, según los valores de los autocontroles de glucemia.

- Complicaciones micro- y macrovasculares avanzadas
- Hipoglucemias graves o inadvertidas por neuropatía autonómica
- Pacientes ancianos o con esperanza de vida reducida
- Enfermedad cardiovascular avanzada
- Paciente poco motivado
- Escasez de recursos o de experiencia del profesional sanitario



**Tabla 3.11.** Situaciones que desaconsejan intensificar el tratamiento con insulina

La glucemia posprandial más elevada se observa con la realización por parte del paciente de dos perfiles glucémicos de seis puntos (antes y 2 horas después del desayuno, la comida y la cena) en dos días diferentes (uno de semana y otro de fin de semana).

Una vez detectada la glucemia posprandial más elevada (que suele coincidir con la comida principal), se le indicará al paciente que se administre una dosis de insulina rápida o ultrarrápida en la comida correspondiente.

La terapia basal plus se comenzará con una dosis de 4 UI y se aumentará la dosis en 2 UI cada tres días hasta que la glucemia posprandial de esa comida sea menor de 180 mg/dl.

Se debe esperar de dos a tres meses tras el inicio de la terapia para valorar el control glucémico:

- Si la HbA<sub>1c</sub> se encuentra en el objetivo recomendado, se mantendrá la pauta actual.
- En caso contrario, será preciso añadir una segunda dosis de insulina rápida o ultrarrápida en aquella comida que tenga la glucemia posprandial más elevada, por lo que de nuevo será preciso realizar dos perfiles glucémicos de seis puntos. Se comenzará otra vez con 4 UI y se aumentará su dosis en 2 UI cada tres días hasta que la glucemia posprandial correspondiente sea menor de 180 mg/dl.

En caso de necesitar un ajuste de la dosis de insulina, de nuevo se esperará de dos a tres meses para determinar la HbA<sub>1c</sub> y, si su valor persiste por encima del objetivo, se añadirá una tercera dosis de insulina rápida o ultrarrápida en aquella comida que aún no la tenía, procediendo de igual manera que en los casos anteriores.

### Tratamiento con insulina premezclada

Se plantea en los casos en los que no se consigue un control glucémico adecuado con una dosis de insulina basal, sobre todo a expensas de una elevación de las glucemias posprandiales (figura 3.3).

Suelen pautarse dos dosis, una en el desayuno y otra en la cena. En un inicio se dividirá la dosis de insulina basal que recibía el paciente de manera que se admi-

nistrará la mitad en el desayuno y la otra mitad en la cena en forma de insulina premezclada. En líneas generales, se recomienda comenzar por una mezcla con un porcentaje de insulina rápida bajo del 25-30 % (tablas 3.8 y 3.9).

La dosis de insulina matutina se ajustará en función de la glucemia antes de la cena y la dosis de insulina de la cena según la glucemia antes del desayuno, de manera que se aumentarán sus dosis en 2 UI cada tres días hasta que los valores de la glucemia antes del desayuno y de la cena sean menores de 130 mg/dl.

Posteriormente monitorizaremos las glucemias posprandiales del desayuno y de la cena. Si sus valores son mayores de 180 mg/dl, cambiaremos la insulina premezclada por otra con un mayor porcentaje de insulina rápida (habitualmente al 50 %) y ajustaremos de nuevo la dosis de insulina según los valores de glucemia antes y después del desayuno y la cena.

En algunos casos, los pacientes presentan glucemias posprandiales elevadas tras la comida del mediodía, por lo que podrán precisar una tercera dosis de insulina al mediodía, que puede ser de insulina premezclada o de insulina rápida.

La ventaja del uso de las insulinas premezcladas es la necesidad de un menor número de pinchazos, pero tiene como inconveniente una mayor dificultad para conseguir un ajuste glucémico estricto.

En pacientes que tienen el hábito de realizar un desayuno y una cena abundantes con una comida ligera al mediodía, suele ser una buena opción. Sin embargo, en aquellos que hacen las comidas principales en el mediodía y la cena, es preferible la utilización de una dosis de insulina basal con suplementos de insulina rápida al mediodía y en la cena (terapia basal plus).

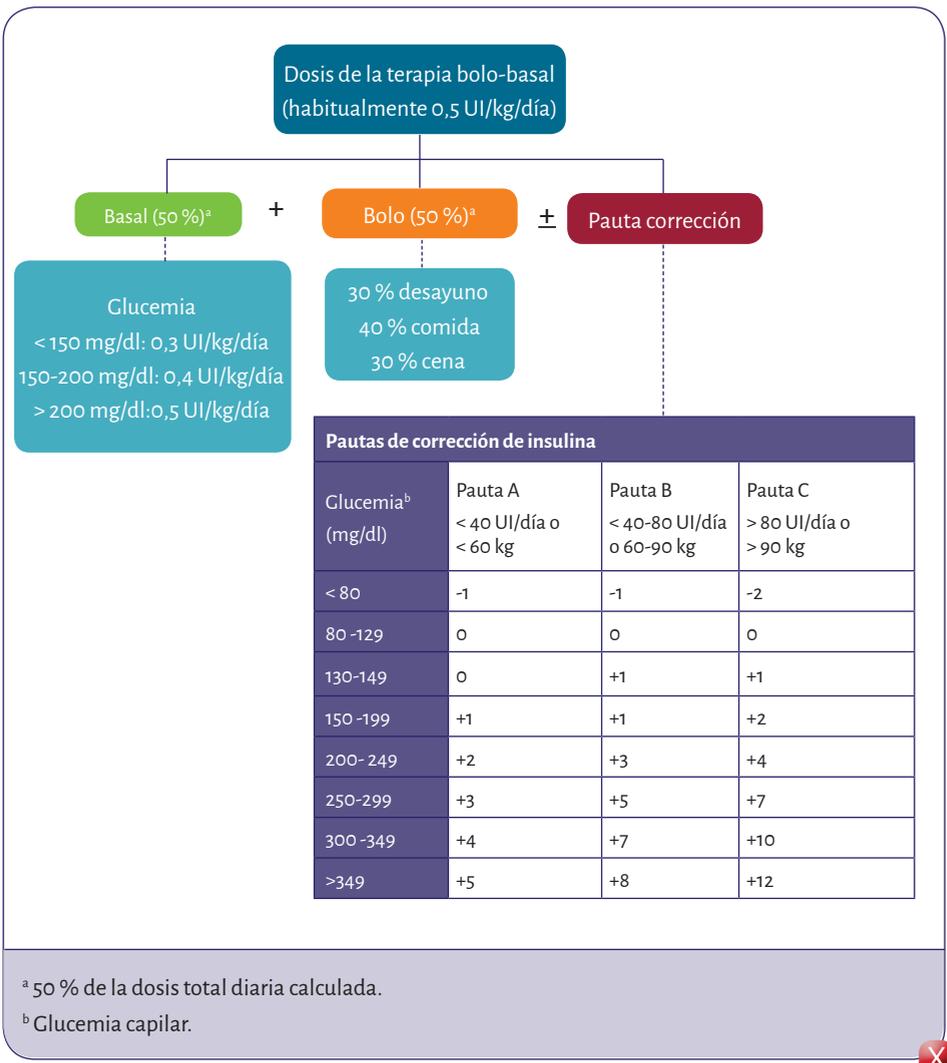
Por lo tanto, el candidato ideal para la utilización de insulinas premezcladas es aquel en el que no precisamos un ajuste glucémico estricto, para el que queremos utilizar un menor número de pinchazos y cuyas comidas principales son el desayuno y la cena.

### Terapia bolo-basal

Es aquella en la que se administra una dosis de insulina basal y una de insulina prandial en cada comida. Se puede haber llegado a esta pauta de manera progresiva a través de la adición paulatina de las dosis de insulina prandial mediante la

utilización de la terapia basal plus, pero también puede instaurarse esta pauta desde el inicio, tal y como ocurre en pacientes con DM1.

Se suele comenzar con una dosis total diaria de 0,5 UI/kg/día, que se distribuye de la siguiente manera: el 50 % del total en forma de un análogo de insulina basal (glargina o detemir) y el 50 % restante en forma de insulina prandial, que se acompañará de una pauta correctora con insulina rápida en cada comida adaptada en función de las necesidades de insulina y peso del paciente (**figura 3.4**).



**Figura 3.4.** Cálculo de la dosis en la terapia bolo-basal

La insulina basal se ajustará según la glucemia en ayunas y las dosis de insulina rápida en función de la glucemia preprandial (**tabla 3.12**) y de las raciones de hidratos de carbono que se ingieran en la comida correspondiente.

De este modo, esta pauta es de elección en aquellos pacientes en que queremos realizar un control intensivo y con capacidad de aprendizaje para realizar el ajuste de la dosis.

Para el ajuste de dosis de insulina rápida debemos calcular el factor de sensibilidad a la insulina del paciente a través de la fórmula  $1800/\text{dosis total diaria de insulina}$  o mediante la calculadora (<http://www.sediabetes.org/calculadoras/calculadoras/tasaEGDR.aspx>), que nos indicará en cuántos mg/dl se reducirá la glucemia por cada unidad de insulina rápida que administremos.

Asimismo, debemos calcular el índice insulina/hidratos de carbono mediante la fórmula  $500/\text{dosis total diaria de insulina}$  o mediante el uso de una calculadora (<http://www.sediabetes.org/calculadoras/calculadoras/insulina.aspx>), que nos indicará los gramos de hidratos de carbono que es capaz de metabolizar cada unidad de insulina rápida.

<b>Hiperglucemia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Basal o en ayunas (&gt; 140 mg/dl) sin hipoglucemia nocturna: incrementar un 20 % la insulina basal</li> <li>▪ Preprandial sin hipoglucemia desde la comida previa:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Comida: incrementar 10-20 % la dosis prandial del desayuno</li> <li>- Cena: incrementar 10-20 % la dosis prandial de la comida</li> <li>- Poscena o al acostarse: incrementar 10-20 % la dosis prandial de la cena</li> </ul> </li> </ul>
<b>Hipoglucemia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nocturna o basal: reducir 10-20 % la insulina basal</li> <li>▪ Durante la mañana: reducir 10-20 % la dosis prandial del desayuno</li> <li>▪ Durante la tarde: reducir 10-20 % la dosis prandial de la comida</li> <li>▪ Poscena o al acostarse: reducir 10-20 % la dosis prandial de la cena</li> </ul>



**Tabla 3.12.** Ajuste de la insulina en función de la glucemia

Otra alternativa es adiestrar al paciente a tomar una cantidad constante de hidratos de carbono en cada comida, lo cual facilitará el uso de la terapia bolo basal, ya que se administrará siempre la misma dosis de insulina rápida en cada comida.

Por lo tanto, atendiendo a las características de cada paciente, debemos seleccionar la pauta de intensificación de la insulinoterapia (**tabla 3.13**).

### *Tratamiento combinado de insulina con otros antidiabéticos*

En pacientes con DM2, se recomienda la asociación de otros ADO a la insulina con el fin de reducir su dosis, la ganancia de peso y el riesgo de hipoglucemia.

### Insulina y metformina

Es la combinación más utilizada en la práctica clínica debido a las evidencias científicas que avalan su eficacia. En una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios Cochrane del año 2004, se concluyó que la asociación de una dosis de insulina basal con metformina consigue un control glucémico similar a la monoterapia con múltiples dosis de insulina, pero con una menor ganancia de peso

Factores	Basal plus	Mezcla	Basal-bolo
Menor número de inyecciones	+	+	
Patrón variable de comidas	+		+
Rutina diaria variable			+
Capacidad limitada <sup>a</sup>		+	
Mejora del control posprandial	+		+
Sin deseo de autocontrol intensivo		+	
Soporte médico familiar escaso	+	+	

<sup>a</sup> Deterioro cognitivo, destreza limitada, etc.



**Tabla 3.13.** Factores condicionantes de la selección de la pauta de intensificación del tratamiento con insulina

y menor riesgo de hipoglucemia. Asimismo, en un ensayo clínico aleatorio con 4,3 años de seguimiento pudo observarse una reducción de eventos CV del 39 % en pacientes tratados con insulina y metformina con respecto a los tratados con insulina en monoterapia.

La combinación de metformina con insulina consigue un mejor control glucémico con una menor ganancia ponderal y un menor riesgo de hipoglucemia que insulina en monoterapia y, además, logra una reducción significativa de eventos CV frente al uso de insulina en monoterapia.

En este sentido, se recomienda la adición de metformina al tratamiento con insulina en pacientes con DM2 siempre que no haya contraindicaciones o intolerancia a la metformina.

#### Insulina e inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa 4

Es una combinación que produce un mejor control glucémico que insulina en monoterapia y, por ello, en pacientes seleccionados se puede recomendar el uso de un iDPP-4 en combinación con una dosis de insulina basal y metformina.

#### Insulina y agonistas de los receptores del péptido semejante al glucagón tipo 1

En pacientes con DM2 mal controlados con insulina, la adición de un aGLP-1 frente a placebo ha mostrado una mayor reducción de la HbA<sub>1c</sub>, de la glucemia posprandial y del peso, por lo que es una buena opción en casos en los que queremos conseguir un mejor control y evitar ganancia de peso.

Lixisenatide añadido a la terapia insulínica redujo los requerimientos insulínicos una media de  $17,7 \pm 20,7$  unidades ( $p < 0,001$ ) y en el 37,6 % de los pacientes se consiguió la retirada completa de la insulina. Se obtuvieron también reducciones significativas de peso, IMC, glucemia basal y niveles de HbA<sub>1c</sub>.

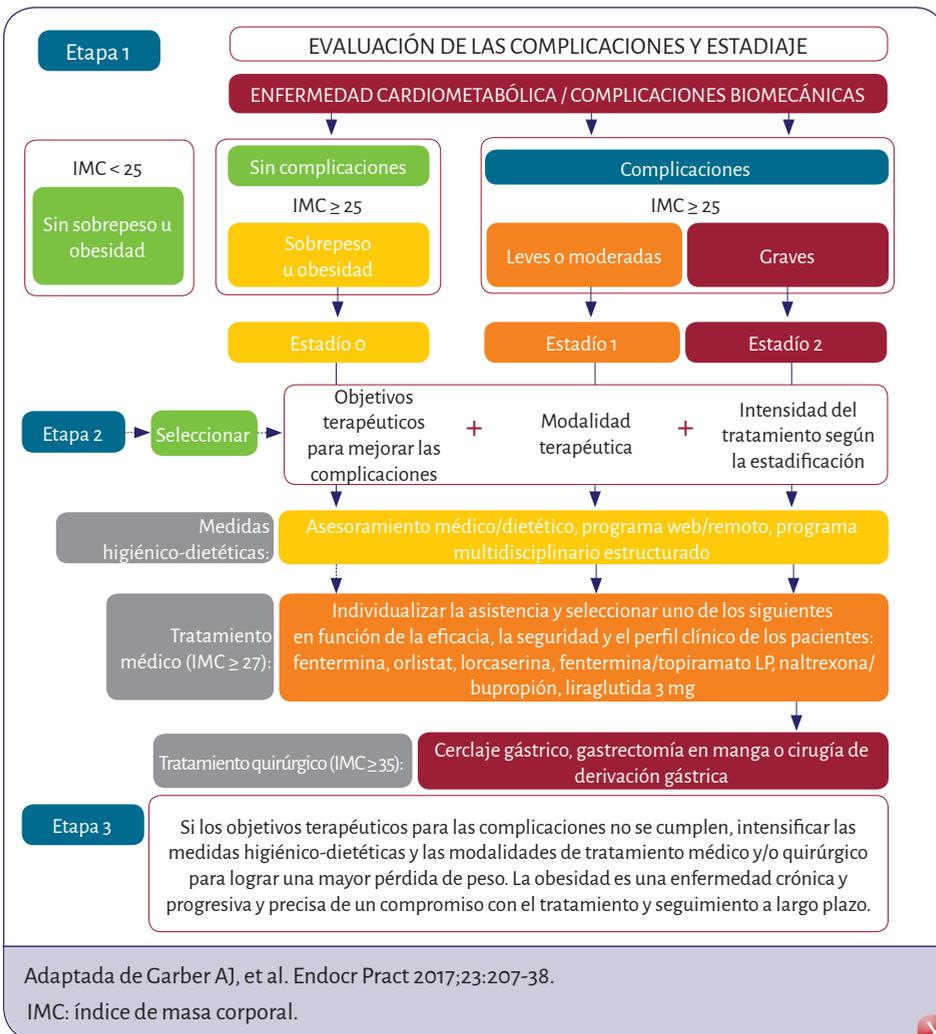
La adición de aGLP-1 a la insulina basal también representa una buena opción terapéutica en aquellos pacientes obesos con DM2 que presentan glucemias posprandiales elevadas. En este caso, es preferible utilizar un aGLP-1 de acción corta (exenatide y lixisenatide), ya que estos actúan principalmente reduciendo la glucemia posprandial.

## Insulina e inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

La asociación a insulina es una buena opción en pacientes en los que queremos conseguir un mejor control y evitar ganancia de peso.

### TRATAMIENTO DEL PACIENTE DIABÉTICO CON SOBREPESO/OBESIDAD

Un aspecto clave en el manejo del paciente con DM2 es el sobrepeso/obesidad (**figura 3.5**), que incluye aspectos en un principio relacionados con el estilo de vida, para finalmente contemplar opciones terapéuticas farmacológicas o la cirugía de la obesidad.



**Figura 3.5.** Manejo del paciente con sobrepeso/obesidad

## Bibliografía recomendada

---

- Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035-87. [[Pubmed](#)]
- Castro A, Marzal D, Tejera C, Dalmau R, García-Moll X, Gómez-Doblas JJ, et al. Actualización del tratamiento antidiabético en el paciente con enfermedad cardiovascular. 1.ª ed. Sociedad Española de Cardiología; 2016.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81. [[Pubmed](#)]
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058. [[Pubmed](#)]
- Garber AJ, Abrahamson M, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2017 Executive Summary. *Endocr Pract* 2017;23:207-38. [[Pubmed](#)]
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200. [[Pubmed](#)]
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352(9131):854-65. [[Pubmed](#)]
- Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(10):938-53. [[Pubmed](#)]

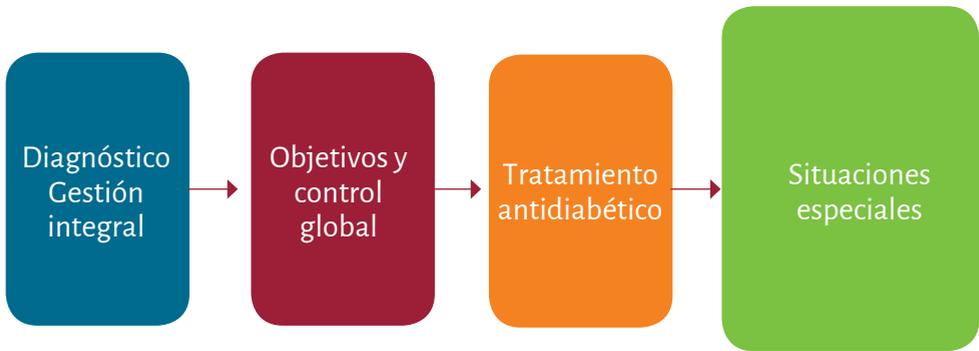
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290(4):486-94. [[Pubmed](#)]
- Holman RR, Bethel MA, Chan JCN, Chiasson JL, Doran Z, Ge J, et al. Rationale for and design of the Acarbose Cardiovascular Evaluation (ACE) trial. *Am Heart J* 2014;168(1):23-9.e2. [[Pubmed](#)]
- McGuire DK, Inzucchi SE. New drugs for the treatment of diabetes mellitus: part I: thiazolidinediones and their evolving cardiovascular implications. *Circulation* 2008;117(3):440-9. [[Pubmed](#)]
- 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(14):1327-35. [[Pubmed](#)]
- 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(14):1317-26. [[Pubmed](#)]
- 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(3):232-42. [[Pubmed](#)]
- McInnes G, Evans M, Del Prato S, Stumvoll M, Schweizer A, Lukashevich V, et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(11):1085-92. [[Pubmed](#)]
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPAREG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117-28. [[Pubmed](#)]
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):323-34. [[Pubmed](#)]
- Neal B, Perkovi B, Mahaffey KW, Zeeuw D, Fulcher G, Erondun N et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. June 12, 2017 *NEJM.org*. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925. [[Pubmed](#)]
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al.; for the ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373(23):2247-57. [[Pubmed](#)]
- Marso SP, Daniels GH, BrownFrandsen 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(4):311-22. [[Pubmed](#)]

- 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. [[Pubmed](#)]
- ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367(4):319-28. [[Pubmed](#)]
- Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Design of DEVOTE (Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec vs Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events) - DEVOTE 1. *Am Heart J* 2016;179:175-83. [[Pubmed](#)]
- Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Sci FM, Emerson SS et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. June 12, 2017DOI: 10.1056/NEJMoa1615692. [[Pubmed](#)]
- American Diabetes Association. Standard of medical care in diabetes 2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S1-S2. [[Pubmed](#)]
- UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65. [[Pubmed](#)]
- Holman R, 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. [[Pubmed](#)]
- IDF Clinical Guideline Development Group. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Bruselas, Bélgica: International Diabetes Federation; 2012. Disponible en: <http://www.idf.org/global-guideline-type-2-diabetes-2012> (acceso: 25 de junio de 2014).
- IDF Clinical Guideline Development Group. Guideline for management of post meal glucose. Bruselas, Bélgica: International Diabetes Federation; 2011. Disponible en: <http://www.idf.org/2011-guideline-management-postmeal-glucose-diabetes> (acceso: 25 de junio de 2014).
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203. [[Pubmed](#)]
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140-9. [[Pubmed](#)]

- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. *Can J Diabetes* 2016;40(3):193-5. [\[Pubmed\]](#)
- Standard of medical care in diabetes ADA/EASD 2015. *Diabetes Care* 2015;38:140-49. [\[Pubmed\]](#)
- Ericsson Å, Lundqvist A. Cost Effectiveness of Insulin Degludec Plus Liraglutide (IDegLira) in a Fixed Combination for Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus in Sweden. *Appl Health Econ Health Policy* 2017;15:237-48. [\[Pubmed\]](#)
- Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE, Stolk RP, Valk GD. Monoterapia con insulina versus combinaciones de insulina con agentes hipoglucemiantes orales para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2004 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.biblioteca-cochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=9310380&DocumentID=CD003418>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2004 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). [\[Pubmed\]](#)
- Rendell M. Insulin degludec: a long-acting modern insulin analogue with a predictable pharmacokinetic/pharmacodynamic profile. *Drugs Today (Barc)* 2013;49(6):387-97. [\[Pubmed\]](#)
- Vilsbøll T, Rosenstock J, Yki-Järvinen H, Cefalu WT, Chen Y, Luo E, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:167-77. [\[Pubmed\]](#)
- Use JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AY, et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2011;154:103-12. [\[Pubmed\]](#)
- DeVries JH, Bain SC, Rodbard HW, Seufert J, D'lessio D, Thomsen AB, et al. Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets. *Diabetes Care* 2012;35:1446-54. [\[Pubmed\]](#)
- Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:728-42. [\[Pubmed\]](#)

 [Volver a la tabla de contenido](#)





## Situaciones especiales en diabetes

### HIPOGLUCEMIAS

#### Consideraciones generales

Las hipoglucemias son el factor limitante más importante de los tratamientos hipoglucemiantes en los pacientes diabéticos. El control estricto de los niveles glucémicos multiplica por tres o por cuatro el riesgo de sufrirlas.

Los síntomas y las consecuencias de las hipoglucemias dependen del nivel glucémico y son mediados por distintas respuestas hormonales (**figura 4.1**). A nivel cardíaco, las hipoglucemias se han relacionado con un riesgo aumentado de desencadenar episodios isquémicos, especialmente por aumento de los factores procoagulantes y proinflamatorios, así como del riesgo de muerte súbita, ya que las hipoglucemias prolongan el intervalo QT, lo que, asociado a la descarga adrenérgica, incrementa claramente el riesgo de arritmias ventriculares.

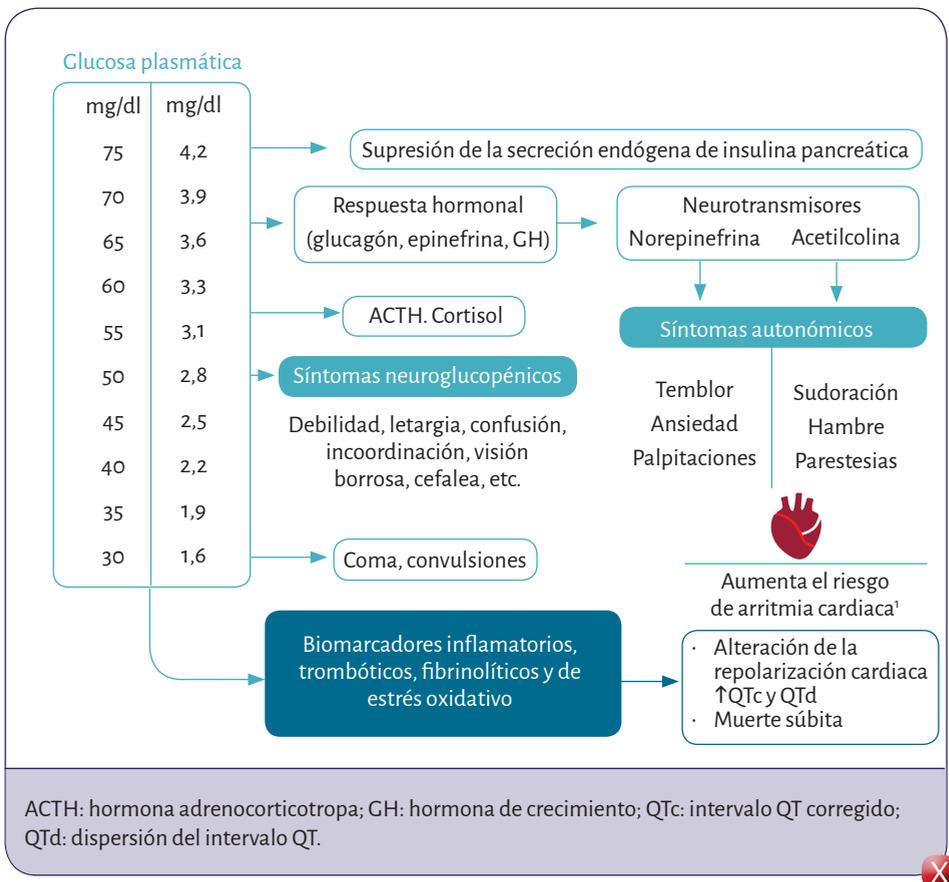
Los síntomas más habituales de la hipoglucemia son temblor, irritabilidad, confusión, taquicardia y hambre, aunque existe un número no despreciable de casos en los que puede llegar a ser asintomática y progresar hasta la pérdida de conciencia o incluso la muerte. Las hipoglucemias repetidas o graves se han relacionado con deterioro cognitivo y un aumento de la mortalidad, especialmente por sus efectos cardíacos (**figura 4.1**).

Se considera una hipoglucemia clínicamente significativa la detección de una glucemia, con independencia del método de medición,  $< 54$  mg/dl ( $3,0$  mmol/l), y una hipoglucemia grave si el episodio, independientemente del valor de gluce-

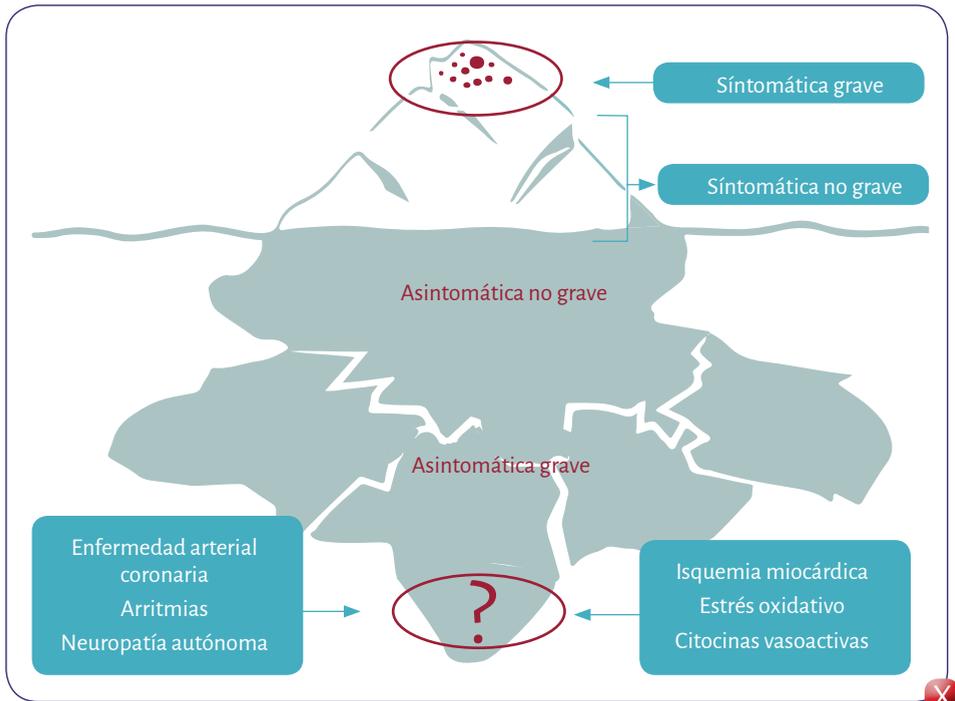
nia, se asocia a deterioro cognitivo grave que precisa asistencia de otra persona para su recuperación (**figura 4.2**).

En pacientes en tratamiento con hipoglucemiantes, valores de glucosa < 70 mg/dl (3,9 mmol/l) normalmente suelen asociarse a sintomatología y deben alertarnos para plantear un ajuste terapéutico, tratando de evitar aquellos fármacos que tengan mayor riesgo de hipoglucemias o ajustando la dosis de la insulina.

Las hipoglucemias aumentan el riesgo de accidentes de tráfico en conductores diabéticos. Por ello, se aconseja realizar una evaluación individual, considerando la historia médica del individuo y los factores de riesgo asociados con la conducción, así como trasladar una serie de recomendaciones a aquellos conductores diabéticos que tengan riesgo alto de hipoglucemias (**tabla 4.1**).



**Figura 4.1.** Factores mediadores de las hipoglucemias



**Figura 4.2.** Tipos de hipoglucemia

- Medir la glucemia basal antes de conducir
- No ponerse a conducir con glucemias bajas (70-90 mg/dl)
- Llevar siempre un glucómetro y alimentos apropiados en el vehículo
- Detener el vehículo ante cualquier síntoma de hipoglucemia
- No reanudar la conducción hasta que se normalicen la glucemia y el nivel de conciencia

**Tabla 4.1.** Recomendaciones en conductores diabéticos con riesgo alto de hipoglucemia

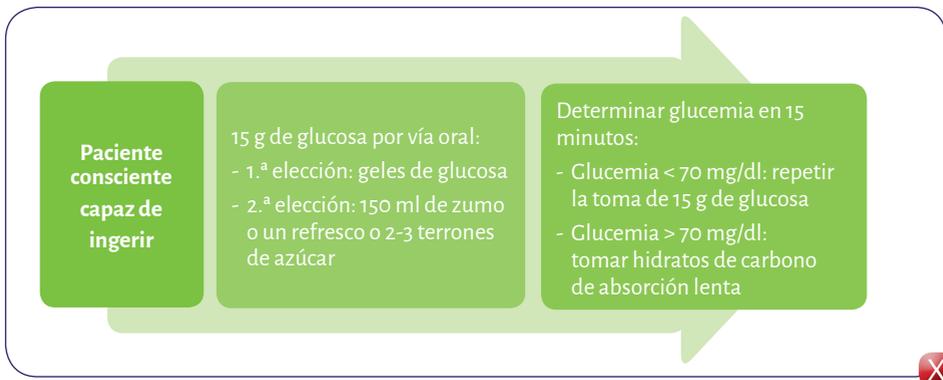
### Tratamiento de las hipoglucemias

Se recomienda el tratamiento con hidratos de carbono de absorción rápida cuando los niveles de glucosa sean  $< 70$  mg/dl (3,9 mmol/l). Cuanto mayor sea el contenido de glucosa en el carbohidrato que se ingiera, más rápida será la respuesta. Por el contrario, la ingesta de grasa puede retardar o empeorar la recuperación. Hay que

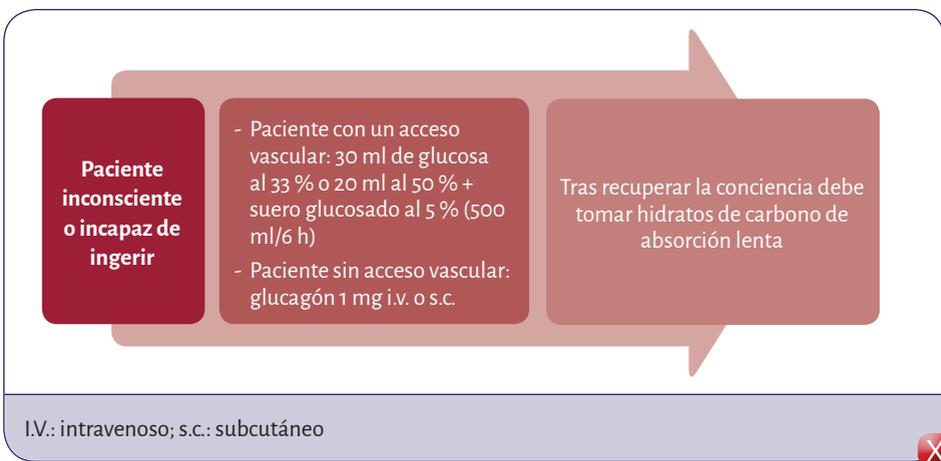
tener en cuenta que, si en el paciente persiste el efecto de la insulina o del fármaco hipoglucemiante, la hipoglucemia podrá reaparecer a los pocos minutos de la ingesta, por lo que se aconseja mantener la ingesta hasta la recuperación completa.

El glucagón es una alternativa para pacientes que no puedan ingerir los carbohidratos o que estén muy obnubilados y no puedan deglutir. Los familiares o cuidadores de pacientes diabéticos deben ser conocedores del uso del glucagón.

El tratamiento de la hipoglucemia dependerá de si el paciente está consciente y es capaz de ingerir (**figura 4.3**) o se encuentra inconsciente o no es capaz de ingerir (**figura 4.4**).



**Figura 4.3.** Tratamiento de la hipoglucemia en el paciente consciente con capacidad de ingerir



**Figura 4.4.** Tratamiento de la hipoglucemia en el paciente inconsciente con incapacidad de ingerir

## Prevención de las hipoglucemias

Un aspecto esencial para los pacientes tratados con fármacos hipoglucemiantes es que sean conocedores de aquellas situaciones que se relacionan con un aumento del riesgo de hipoglucemias (**tabla 4.2**).

En esta línea, los profesionales sanitarios debemos ser conocedores del riesgo de hipoglucemia de los distintos tipos de fármacos antidiabéticos (**tabla 4.3**).

Asimismo, debemos saber que, en pacientes diabéticos (DM1 o DM2) con gran déficit de insulina, son frecuentes las hipoglucemias asintomáticas, lo que puede dificultar mucho el control de las glucemias y provocar un deterioro de su calidad de vida. Esto se suele producir por una disminución en la respuesta autonómica. La forma de romper este círculo vicioso suele ser relajar los objetivos terapéuticos de manera temporal, hasta que el paciente recupere la clínica derivada de las hipoglucemias.

- Ayuno prolongado (p. ej., realizarse análíticas, intervenciones, Ramadán, etc.)
- Retraso en las comidas
- Realización de ejercicio físico intenso
- Durante el sueño

**Tabla 4.2.** Situaciones que incrementan el riesgo de hipoglucemias

Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
iDPP-4 iSGLT-2 Tiazolidinedionas aGLP-1	Sulfonilureas	Insulinas

aGLP-1: análogos del receptor péptido semejante al glucagón tipo 1; iDPP-4: inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

**Tabla 4.3.** Riesgo de hipoglucemia de los fármacos antidiabéticos

## Hipoglucemias en el anciano

Los ancianos son el grupo de pacientes con mayor susceptibilidad a las hipoglucemias, especialmente si tienen asociados IR o deterioro cognitivo. Las hipoglucemias, a su vez, aumentan el riesgo de deterioro cognitivo, por lo que tendremos que prestarles una especial atención.

Por ello, en los pacientes ancianos debemos evitar objetivos de control glucémico demasiado exigentes, ya que pueden resultar contraproducentes por el riesgo incrementado y las consecuencias de las hipoglucemias.

Asimismo, en pacientes que precisen de la asistencia de un cuidador, es importante que este sepa cómo identificar y tratar los episodios hipoglucémicos.

## INSUFICIENCIA RENAL. NEFROPATÍA DIABÉTICA

### Consideraciones generales de la nefropatía diabética

La nefropatía diabética afecta al 20-40 % de los pacientes diabéticos y es la causa más frecuente de enfermedad renal crónica y de enfermedad renal terminal en nuestro medio. El riesgo de IR se multiplica por 25 en el diabético frente al no diabético. De hecho, la nefropatía diabética se considera una lesión subclínica de órgano diana en las GPC de la ESC.

La nefropatía diabética se caracteriza por la presencia de albuminuria (> 30 mg/g de creatinina) o IFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

La aparición de albuminuria en el paciente con DM2 es un factor predictivo de insuficiencia renal crónica (IRC) y se estima que desde que se detecta la proteinuria hasta el diagnóstico de IR terminal pasa una media de 7 años.

Para determinar la albuminuria, la ADA recomienda el cociente albúmina/creatinina en orina, y para el cálculo del IFG la ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

En el paciente diabético debemos medir el IFG y la albuminuria:

- Al menos anualmente, si IFG > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Cada seis meses, con IFG 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Cada tres meses, con IFG 30-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Se recomienda seguimiento por nefrología, si IFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Podemos estimar el pronóstico de la enfermedad renal crónica atendiendo al IFG y la albuminuria ([tabla 4.4](#)).

Pronóstico de la ERC según IFG y albuminuria: KDIGO 2012				Categorías por albuminuria, descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30 mg/g < 3 mg/ mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/ mmol	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/ mmol
Categorías por IFG, descripción y rango (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	G1	Normal o alto	> 90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo renal	< 15			

Adaptada de KDIGO 2012. *Kidney Int Suppl* 2013;3:19-62.

Los colores muestran el riesgo relativo (verde < amarillo < naranja < rojo) de eventos ajustado (mortalidad global, mortalidad CV, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal) a partir de un metanálisis de cohortes de población general.

ERC: enfermedad renal crónica; IFG: índice de filtrado glomerular.

**Tabla 4.4.** Pronóstico de la enfermedad renal crónica en función del índice de filtrado glomerular y la albuminuria

## Intervenciones en el paciente con nefropatía diabética

En el paciente con nefropatía diabética, es necesario plantear una serie de intervenciones para evitar su progresión y mejorar el pronóstico (**tabla 4.5**).

- Reducir el consumo proteico a 0,8 g/kg peso al día
- Control glucémico intensivo, excepto en pacientes con gran comorbilidad
- Uso de fármacos antidiabéticos que mejoren el pronóstico renal, como canagliflozina y empagliflozina (datos no incluidos en la ficha técnica autorizada)
- Control de la PA con IECA o ARA II, con un objetivo de PA < 130-140/80-85 mmHg
- Uso de estatinas como atorvastatina y fluvastatina, que tienen un menor porcentaje de eliminación renal y no requieren ajustes de dosis. También se puede utilizar ezetimiba
- Remitir el paciente a nefrología, si:
  - Etiología del daño renal incierto
  - Dificultad de manejo (anemia asociada, hiperparatiroidismo, alteraciones hidroelectrolíticas, HTA resistente)
  - IFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; IFG: índice de filtrado glomerular; PA: presión arterial.



**Tabla 4.5.** Intervenciones en el paciente con nefropatía diabética

## Fármacos antidiabéticos e insuficiencia renal

En el paciente con IR es de gran importancia conocer y optimizar las recomendaciones de uso de los fármacos antidiabéticos.

## Metformina

Se elimina principalmente por vía renal, por lo que en pacientes con IR existe un riesgo aumentado de acumulación y desarrollo de acidosis láctica, aunque en la práctica clínica es muy bajo.

El uso de metformina en el paciente con IR debe tener en cuenta una serie de recomendaciones (**tabla 4.6**), incluidas las de las fichas técnicas de los fármacos (**tabla 4.7**).

- Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y de manera periódica durante su uso
- Se debe evitar su uso o suspender temporalmente en situaciones que supongan un riesgo de deterioro de la función renal, como una deshidratación potencial del paciente (vómitos, diarrea, tratamiento con diuréticos, etc.) o uso concomitante de AINE o de contrastes yodados
- La FDA y la EMA han actualizado recientemente sus recomendaciones respecto al uso de metformina de forma segura:
  - Está contraindicada en pacientes con  $\text{AICr} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
  - Puede mantenerse con precaución y monitorizando la función renal en pacientes con  $\text{AICr}$  entre  $30\text{-}45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
  - No se recomienda iniciar el tratamiento con metformina en pacientes con  $\text{AICr} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AICr: aclaramiento de creatinina; EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration.



**Tabla 4.6.** Recomendaciones de uso de metformina en pacientes diabéticos con insuficiencia renal

Fármacos	IFG 45-59 ml/ min/1,73 m <sup>2</sup>	IFG 30-44 ml/ min/1,73 m <sup>2</sup>	IFG 15-29 ml/ min/1,73 m <sup>2</sup>	IFG <15 ml/ min/1,73 m <sup>2</sup>
<b>Insulina</b>	Sí	Sí	Sí (reducir dosis 25 %)	Sí (reducir dosis 50 %)
<b>Metformina</b>	Sí	Sí, valorar indicación (50 % de la dosis)	No	No
<b>Glinidas (repaglinida)</b>	Sí	Sí	Sí (ajustar dosis)	Sí (ajustar dosis)
<b>Glitazonas (pioglitazona)</b>	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>Sulfonilureas</b>	Sí	Sí (reducción de dosis) Glipizida permitida Gliclazida, con precaución Evitar glibenclamida	No Glipizida permitida Gliclazida, con precaución Evitar glibenclamida	No Glipizida permitida Gliclazida, con precaución Evitar glibenclamida
<b>Inhibidores de la alfa glucosidasa</b>				
<b>Acarbosa</b>	Sí	Sí	No	No
<b>Miglitol</b>	Sí	No	No	No
<b>iDPP-4</b>	Sí (linagliptina no precisa ajuste de dosis)			
<b>Alogliptina</b>	12,5 mg/día <sup>a</sup>		6,25 mg/día	
<b>Linagliptina</b>	5 mg/día <sup>b</sup>			
<b>Saxagliptina</b>	2,5 mg/día			No
<b>Sitagliptina</b>	50 mg/día <sup>a</sup>		25 mg/día	
<b>Vildagliptina</b>	50 mg/día <sup>a</sup>			
<b>iSGLT-2</b>				
<b>Dapagliflozina<sup>c</sup></b>	No ajuste	Menor eficacia. No recomendado	No	No
<b>Empagliflozina<sup>d</sup></b>	No ajuste	10 mg/día si IFG < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	No	No

**Tabla 4.7** Ajustes de los fármacos antidiabéticos según la función renal del paciente, de acuerdo con la ficha técnica (*continúa*)

<b>Canagliflozina<sup>e</sup></b>	No ajuste	100 mg/día si IFG < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	No	No
<b>aGLP-1 Lixisenatida</b>	No ajuste	No ajuste	No	No
<b>Exenatida</b>	Experiencia limitada en IFG < 50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>		No	No
<b>Liraglutida</b>	No ajuste	No ajuste	No	No
<b>Albiglutida</b>	No ajuste	No ajuste	No	No
<b>Dulaglutida</b>	No ajuste	No ajuste	No	No

Verde: uso permitido; naranja: uso permitido con alguna consideración; rojo: uso no recomendado.

<sup>a</sup> Según ficha técnica, el ajuste de dosis se hará cuando el IFG sea < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

<sup>b</sup> Único iDPP-4 que no precisa ningún tipo de ajuste según la función renal.

<sup>c</sup> Por ficha técnica en IFG < 60 ml/min no se recomienda.

<sup>d</sup> Por ficha técnica en IFG > 60 ml/min no requiere ajuste, IFG 45-60 ml/min se recomienda no iniciar o mantener/ajustar a 10 mg, y en IFG < 45 ml/min se recomienda interrumpir.

<sup>e</sup> Por ficha técnica en IFG < 60 ml/min se debe administrar la dosis de 100 mg y con IFG < 45 ml/min se debe interrumpir.

aGLP-1: análogos del receptor del péptido semejante al glucagón tipo 1; iDPP-4: inhibidores de la enzima dípeptidilpeptidasa tipo 4; IFG: índice de filtrado glomerular; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

**Tabla 4.7.** Ajustes de los fármacos antidiabéticos según la función renal del paciente, de acuerdo con la ficha técnica

### Sulfonilureas

Las SU tienen un riesgo elevado de hipoglucemia, que se incrementa de manera marcada en pacientes con IRC. Su empleo debería limitarse a aquellos con IFG > 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. En caso de utilizarlas, se recomienda el uso, ajustando la dosis, de gliclazida o glipizida, ya que se metabolizan en el hígado en metabolitos inactivos, por lo que son preferibles en la IR. No se recomienda utilizar glibenclamida, ya que es la SU con mayor riesgo de hipoglucemia, especialmente en pacientes con IR.

### Glinidas

La repaglinida, al tener metabolismo hepático, con menos de un 10 % de eliminación renal, y una semivida más corta, puede utilizarse en cualquier grado de IR, incluso en diálisis. Es recomendable iniciar el tratamiento con una dosis baja (0,5 mg antes de las comidas principales) e ir ajustándola.

### *Glitazonas*

Sus efectos CV adversos, edemas e IC, limitan su indicación en pacientes con IRC. Aunque según la ficha técnica de la pioglitazona pueda utilizarse en cualquier grado de IRC, excepto en diálisis, sin necesidad de ajustar la dosis, la recomendación clínica es evitar su uso si IFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### *Inhibidores de la alfa-glucosidasa*

Tanto la acarbosa como el miglitol se acumulan en los pacientes con IRC y no se recomienda su uso, especialmente del miglitol.

### *Inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa 4*

Los iDPP4, a excepción de linagliptina, requieren ajuste de dosis cuando el IFG es < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Dado el riesgo bajo de hipoglucemias que conllevan, su uso resulta seguro en el paciente con IR.

### *Análogos del péptido semejante al glucagón tipo 1*

No se recomienda el uso de los aGLP-1 en pacientes con IFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Con exenatida diaria hay que proceder a una cuidadosa escalada de dosis, con una dosis máxima de 5 mg/12 horas. Sus efectos adversos gastrointestinales pueden ser más frecuentes en la IRC, por lo que es importante vigilar la tolerancia del paciente y monitorizar la función renal en caso de vómitos o diarrea.

### *Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2*

Su eficacia depende de la función renal y se reduce con el deterioro de esta. Ante los resultados del subgrupo renal del estudio EMPA-REG OUTCOMES, el documento de actualización del tratamiento antidiabético en el paciente con ECV de la SEC considera que los iSGLT-2 deberían posicionarse como el fármaco de elección en pacientes con IRC, especialmente si existe la sospecha de que la IRC es secundaria a nefropatía diabética, ya que proporcionarían tanto eficacia metabólica como protección cardiorrenal (los datos de beneficio

renal de empagliflozina no están incluidos en la FT). Esta indicación es más clara en pacientes con IFG entre 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, si bien es cierto que, a medida que la enfermedad renal progresa, la eficacia en protección cardiorrenal de la empagliflozina se mantiene y es cada vez más valiosa. Sin embargo, con la reducción del filtrado glomerular su eficacia metabólica se reduce y probablemente requerirá la asociación de otro fármaco antidiabético.

Los iSGLT-2 provocan diuresis osmótica, dependiente de los niveles de glucemia, y pueden causar deshidratación, hipotensión y deterioro de la función renal, que puede ser mayor en pacientes con IR, ancianos o bajo tratamientos con fármacos antihipertensivos o diuréticos.

### *Insulina*

La IRC avanzada produce una disminución del catabolismo renal de la insulina, por lo que suele ser necesaria una reducción de su dosis y debe monitorizarse de forma estrecha la glucemia.

En líneas generales, el ajuste de la dosis de insulina puede basarse en las siguientes recomendaciones:

- IFG > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: no es necesario un ajuste de la dosis.
- IFG 20-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: reducir la dosis de insulina un 25 %.
- IFG < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: reducir la dosis de insulina un 50 %.
- Pacientes en diálisis: individualizar el tratamiento.

## **INSUFICIENCIA CARDIACA Y DIABETES**

### **Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en diabetes**

La alta incidencia de IC en pacientes diabéticos fue descrita por primera vez en el estudio Framingham en 1979, donde la diabetes duplica y quintuplica el riesgo de IC en varones y mujeres, respectivamente. Más recientemente se ha documenta-

do que la incidencia de IC es 2,5 veces mayor en personas diabéticas que en la población general. La DM es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, un precursor claramente definido de IC. Como en la población general, a medida que la población diabética envejece, el riesgo de desarrollar IC aumenta (**tabla 4.8**).

### Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca en diabetes

La fisiopatología de la IC en el pacientes diabético es multifactorial, pero puede atribuirse en gran medida a la combinación de una comorbilidad elevada (HTA, obesidad, etc.), aterosclerosis acelerada y difusa, así como al desarrollo de miocardiopatía diabética.

La miocardiopatía diabética es una entidad aún no bien definida donde influyen factores diversos como la microangiopatía, la fibrosis miocárdica, el metabolismo miocárdico alterado, el aumento de la apoptosis, el estrés oxidativo, la inflamación, la lipotoxicidad, etc. Aunque inicialmente la miocardiopatía diabética se identificó como una forma de miocardiopatía dilatada, en la actualidad sabemos que se manifiesta como una cardiopatía con un fenotipo de miocardiopatía restrictiva e IC con fracción de eyección preservada (ICFep).

- La prevalencia global de diabetes en pacientes con IC oscila entre un 25-35 %
- Los pacientes con diabetes tienen el doble de riesgo de sufrir una hospitalización o muerte por IC
- El aumento de la HbA<sub>1c</sub> un 1 % se asocia con un incremento del riesgo de IC de un 10 % en pacientes ancianos diabéticos
- El desarrollo de IC en personas diabéticas está más relacionado con la duración de la diabetes que con el valor de la HbA<sub>1c</sub> en un momento determinado
- La prevalencia de IC aumenta con la edad
- La diabetes incrementa la mortalidad de los pacientes con IC
- El paciente con diabetes e ICFep tiene una mortalidad similar o superior a la del paciente con ICFeR

HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; IC: insuficiencia cardiaca; ICFep: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada; ICFeR: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.



**Tabla 4.8.** Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en diabetes

Por tanto, existen dos fenotipos en el paciente con IC y diabetes, uno caracterizado por IC con fracción de eyección reducida (ICFER) y otro con ICFEp. La existencia de estos fenotipos se relaciona con la contribución asimétrica del mecanismo fisiopatológico mediado por la diabetes que produce afectación miocárdica: en el primer caso existe predominio de la muerte celular y en el segundo prevalece la disfunción endotelial microvascular y la hipertrofia ventricular. Existen diferencias entre ambos fenotipos en lo que se refiere a aspectos fisiopatológicos (**tabla 4.9**), diagnósticos (**tabla 4.10**) y terapéuticos.

Micardiopatía diabética con fenotipo de ICFEp	Micardiopatía diabética con fenotipo de ICFER
Principalmente en DM2 y obesidad	Principalmente en DM1
Estructura miocárdica	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipertrofia del cardiomiocito</li> <li>▪ Fibrosis intersticial reactiva</li> <li>▪ Rarefacción microvascular</li> <li>▪ Depósito de AGE</li> <li>▪ ↑↑ Rigidez del cardiomiocito</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Apoptosis del cardiomiocito</li> <li>▪ Necrosis del cardiomiocito</li> <li>▪ Fibrosis intersticial reactiva</li> <li>▪ Rarefacción microvascular</li> <li>▪ Depósito de AGE</li> <li>▪ ↑ Rigidez del cardiomiocito</li> <li>▪ ↓ Acortamiento del cardiomiocito</li> </ul>
Mecanismos	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Disfunción endotelial por hiperglucemia, lipotoxicidad y AGE</li> <li>▪ Disfunción microvascular que origina biodisponibilidad reducida de oxígeno</li> <li>▪ Hipertrofia de cardiomiocitos por hiperinsulinemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Muerte celular de cardiomiocitos por autoinmunidad y AGE</li> <li>▪ Disfunción microvascular que lleva a hipoxia celular</li> </ul>
<small>AGE: productos finales de la glicación avanzada; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ICFEp: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada; ICFER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.</small>	

**Tabla 4.9.** Fisiopatología de los fenotipos de la insuficiencia cardiaca en diabetes

Miocardiopatía diabética con fenotipo de ICFEp	Miocardiopatía diabética con fenotipo de ICFEr
Principalmente en DM2 y obesidad	Principalmente en DM1
Diagnóstico	
Exclusión de cardiopatía hipertensiva (PAD < 90 mmHg) Exclusión de enfermedad coronaria, valvular o congénita Exclusión de enfermedad infiltrativa por biopsia endomiocárdica	
<ul style="list-style-type: none"> <li>FEVI &gt; 50 %</li> <li>Índice VTDVI &lt; 97 ml/m<sup>2</sup></li> </ul> Disfunción diastólica: <ul style="list-style-type: none"> <li>E/E' &gt; 15 o 8 &lt; E/E' &lt; 15 + índice volumen AI &gt; 40 ml/m<sup>2</sup> o</li> <li>8 &lt; E/E' &lt; 15 + BNP &gt; 200 pg/ml o</li> <li>8 &lt; E/E' &lt; 15 + fibrilación auricular o</li> <li>8 &lt; E/E' &lt; 15 + HVI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FEVI &lt; 50 %</li> <li>Índice VTDVI &gt; 97 ml/m<sup>2</sup></li> </ul>
AI: aurícula izquierda; BNP: péptido natriurético cerebral tipo B; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; ICFEp: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada; ICFEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; PAD: presión arterial diastólica; VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.	

**Tabla 4.10.** Criterios diagnósticos de los fenotipos de la miocardiopatía diabética

Los pacientes diabéticos con ICFEp no tienen mayores niveles de NT-proBNP (fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral tipo B), pero sí mayor prevalencia de comorbilidades e hipertrofia ventricular izquierda, expresan más marcadores de fibrosis, estrés oxidativo, inflamación y vasoconstricción, y presentan una capacidad de ejercicio más reducida.

## Manejo de la insuficiencia cardíaca en diabetes

En líneas generales, no hay diferencias en el manejo de la IC en los pacientes diabéticos respecto a la población general. De este modo, la estrategia depende de si el paciente presenta una ICFEp (**tabla 4.11**) o una ICFEr (**figuras 4.5 y 4.6**).

En relación con el tratamiento farmacológico de la IC, los BB no selectivos inhiben los síntomas de hipoglucemia (temblor, ansiedad y palpitaciones; pueden aumentar la sudoración) y retrasan la recuperación de la glucemia tras la administración de insulina. Ello es debido a que inhiben la gluconeólisis y la liberación de ácido láctico y glicerol desde el músculo esquelético, que constituyen el sustrato para la gluconeogénesis hepática. Por tanto, en los pacientes diabéticos se prefieren los BB  $\beta_1$ -selectivos, que, al no modificar las respuestas  $\beta_2$ -metabólicas, no retrasan de forma importante la recuperación de la glucemia. Además, los BB clásicos (atenolol y metoprolol) aumentan la incidencia de diabetes de reciente comienzo, algo que no ha sido demostrado con nebivolol o carvedilol, que incluso pueden mejorar la resistencia a la insulina.

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda seleccionar a los pacientes con ICFEp o ICFEi en función de comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares que, en caso de existir, deben tratarse si existen intervenciones seguras y eficaces para mejorar los síntomas, el bienestar y/o el pronóstico	I	C
Se recomienda el uso de diuréticos en pacientes congestionados con ICFEp o ICFEi para aliviar los signos y los síntomas	I	B

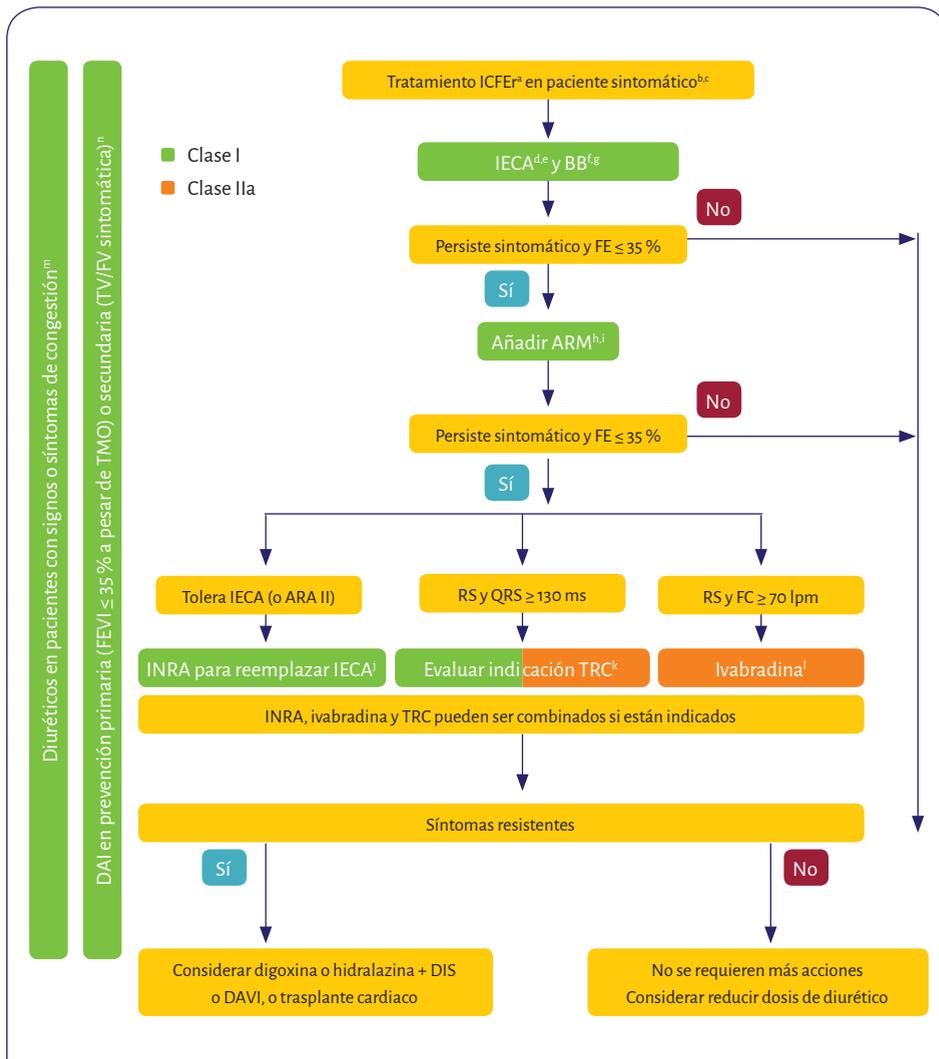
Adaptada de Marzal D, et al. Proceso asistencial simplificado de la insuficiencia cardíaca. Sociedad Española de Cardiología, 2016; y Ponikowski P, et al. Eur Heart J 2016;37:2129-200.

<sup>a</sup> Clase de recomendación.

<sup>b</sup> Nivel de evidencia.

ICFEi: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia; ICFEp: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada.

**Tabla 4.11.** Recomendaciones de tratamiento para pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada



Adaptada de Marzal D, et al. Proceso asistencial simplificado de la insuficiencia cardiaca. Sociedad Española de Cardiología, 2016; y Ponikowski P, et al. Eur Heart J 2016;37:2129-200.

<sup>a</sup> FE < 40 %.

<sup>b</sup> CF de la NYHA II-IV.

<sup>c</sup> En pacientes con ICFer, las GPC de la ESC de 2016 aconsejan con grado de recomendación de clase I y nivel de evidencia A:

- La realización de ejercicio físico aeróbico de forma regular para mejorar la capacidad funcional y los síntomas.
- La inclusión de los pacientes en programas de cuidado multidisciplinarios para reducir el riesgo de hospitalización por IC.

**Figura 4.5.** Algoritmo terapéutico en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática con fracción de eyección reducida (*continúa*)

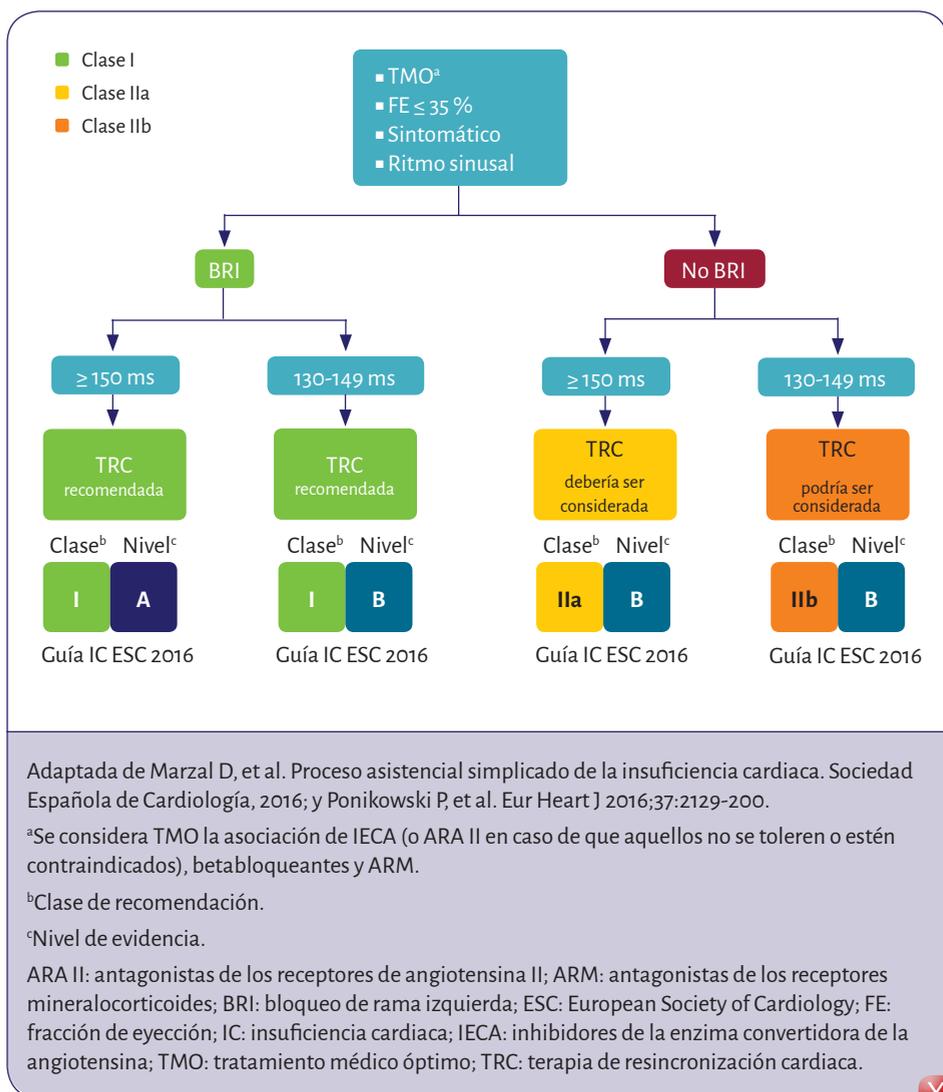
- <sup>d</sup> IECA:
- Recomendación de clase I y nivel de evidencia A en las GPC de la ESC de 2016, añadidos a un BB para pacientes sintomáticos con ICFer para reducir el riesgo de hospitalización por IC y el riesgo de muerte.
  - Deben titularse hasta las dosis máximas toleradas por el paciente que han dado resultado en los ensayos clínicos.
- <sup>e</sup> La utilización de ARA II es recomendación de clase I y nivel de evidencia B en las GPC de la ESC de 2016, si los IECA están contraindicados o no son tolerados para reducir el riesgo de hospitalización por IC y la mortalidad CV (los pacientes deberían recibir también un BB y un ARM).
- <sup>f</sup> BB:
- Recomendación de clase I y nivel de evidencia A en las GPC de la ESC de 2016, añadidos a un IECA (o ARA II, si los IECA están contraindicados o no son tolerados) para pacientes estables sintomáticos con ICFer para reducir el riesgo de hospitalización por IC y el riesgo de muerte.
  - Deben titularse hasta las dosis máximas toleradas por el paciente que han dado resultado en los ensayos clínicos.
- <sup>g</sup> La ivabradina se debería considerar (recomendación IIa y nivel de evidencia C en las GPC de la ESC de 2016) para reducir el riesgo de hospitalización por IC y la mortalidad CV en pacientes sintomáticos con FEVI  $\leq 35\%$  en ritmo sinusal y una FC de reposo  $\geq 70$  lpm que no toleren o tengan contraindicado el uso de BB. Los pacientes también deberían recibir un IECA (o ARA II, si los IECA están contraindicados o no son tolerados) y un ARM (o ARA II, si los ARM están contraindicados o no son tolerados).
- <sup>h</sup> ARM:
- Recomendación de clase I y nivel de evidencia A en las GPC de la ESC de 2016, para pacientes con ICFer que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con un IECA (o ARA II, si los IECA están contraindicados o no son tolerados) y un BB, para reducir el riesgo de hospitalización por IC y el riesgo de muerte.
  - Los pacientes deben haber tenido un ingreso por IC  $< 6$  meses o péptidos natriuréticos plasmáticos elevados (BNP  $\geq 250$  pg/ml o NT-proBNP  $\geq 500$  pg/ml en varones y  $\geq 750$  pg/ml en mujeres).
  - Deben titularse hasta las dosis máximas toleradas por el paciente que han dado resultado en los ensayos clínicos.
- <sup>i</sup> Un ARA II podría considerarse para reducir el riesgo de hospitalización por IC y la mortalidad CV (recomendación de clase IIb y nivel de evidencia C en las GPC de la ESC de 2016) en pacientes sintomáticos a pesar de tratamiento con BB que no toleren un ARM.
- <sup>j</sup> INRA (sacubitrilo/valsartán):
- Se recomienda para reemplazar los IECA con el objetivo de reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte en pacientes ambulatorios con ICFer que permanecen sintomáticos a pesar de TMO con un IECA, un BB y un ARM.
  - Los pacientes deberían tener los péptidos natriuréticos plasmáticos elevados (BNP  $\geq 150$  pg/ml o NT-proBNP  $\geq 600$  pg/ml, o BNP  $\geq 100$  pg/ml o NT-proBNP  $\geq 400$  pg/ml en caso de hospitalización por IC  $< 12$  meses) y tolerar una dosis equivalente a 10 mg de enalapril dos veces al día.

**Figura 4.5.** Algoritmo terapéutico en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática con fracción de eyección reducida (*continúa*)

- <sup>k</sup> TRC:
- Ver apartado correspondiente (figura 4.6).
  - Se recomienda en pacientes con QRS  $\geq$  130 ms y BRI (en ritmo sinusal).
  - Debería o podría considerarse en pacientes con QRS  $\geq$  130 ms sin BRI (en ritmo sinusal) o FA con una estrategia que asegure la estimulación biventricular (decisión individualizada).
- <sup>l</sup> Ivabradina:
- Debería considerarse (recomendación IIa y nivel de evidencia B en las GPC de la ESC de 2016) para reducir el riesgo de hospitalización por IC y la mortalidad CV en pacientes sintomáticos con FEVI  $\leq$  35 % en ritmo sinusal y una FC de reposo  $\geq$  70 lpm a pesar del tratamiento con las dosis de BB que han mostrado evidencia (o la máxima dosis tolerada), un IECA (o ARA II, si los IECA están contraindicados o no son tolerados) y un ARM (o ARA II, si los ARM están contraindicados o no son tolerados).
  - Son pacientes con una hospitalización por IC < 1 año.
- <sup>m</sup> Diuréticos:
- Se recomiendan para mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio en pacientes con signos o síntomas de congestión (recomendación de clase I y nivel de evidencia B en las GPC de la ESC de 2016).
  - Deberían considerarse para reducir el riesgo de hospitalización por IC en pacientes con signos o síntomas de congestión (recomendación de clase IIa y nivel de evidencia B en las GPC de la ESC de 2016).
  - No han mostrado reducción de la mortalidad.
- <sup>n</sup> DAI:
- Prevención secundaria. Recomendación de clase I y nivel de evidencia A en las GPC de la ESC de 2016 para reducir el riesgo de muerte súbita y la mortalidad por todas las causas en pacientes que se han recuperado de una arritmia ventricular (TV/FV) que causa inestabilidad hemodinámica, con una expectativa de vida > 1 año con buena CF.
  - Prevención primaria. Recomendado para reducir el riesgo de muerte súbita y la mortalidad por todas las causas en pacientes con síntomas de IC (CF II-III de la NYHA) y una FEVI  $\leq$  35 % a pesar de  $\geq$  3 meses de TMO, con una expectativa de vida sustancialmente > 1 año con buena CF:
    - Recomendación de clase I y nivel de evidencia A en las GPC de la ESC de 2016 en pacientes con cardiopatía isquémica (a menos que hayan tenido un infarto de miocardio en los 40 días previos).
    - Recomendación de clase I y nivel de evidencia B en las GPC de la ESC de 2016 en pacientes con miocardiopatía dilatada.
    - No se recomiendan en pacientes con CF IV de la NYHA.
- ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ARM: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; BB: betabloqueantes; BRI: bloqueo de rama izquierda; CF: clase funcional; CV: cardiovascular; DAI: desfibrilador automático implantable; DAVI: dispositivos de asistencia ventricular izquierda; DIS: dinitrato de isosorbide; ESC: European Society of Cardiology; FA: fibrilación auricular; FC: frecuencia cardiaca; FE: fracción de eyección; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; FV: fibrilación ventricular; GPC: guías de práctica clínica; IC: insuficiencia cardiaca; ICFE: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; INRA: *angiotensin receptor/neprilysin inhibitor*; NT-proBNP: fragmento N-terminal del propeptido natriurético tipo B; NYHA: New York Heart Association; RS: ritmo sinusal; TMO: tratamiento médico óptimo; TRC: terapia de resincronización cardiaca; TV: taquicardia ventricular.



**Figura 4.5.** Algoritmo terapéutico en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática con fracción de eyección reducida



**Figura 4.6.** Algoritmo de recomendaciones de la terapia de resincronización en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

## Uso de fármacos antidiabéticos e insuficiencia cardiaca

Las recomendaciones de manejo de la IC son similares en el paciente diabético, si bien unos fármacos antidiabéticos han mostrado efectos perjudiciales y otros beneficiosos en relación con la seguridad CV en general y con las hospitalizaciones por IC en particular (**tabla 4.12**).

	Metformina	aGLP-1	iDPP-4	Insulina	Glitazonas	SU	iSGLT-2
Enfermedad cardiovascular	Verde	Verde	Amarillo	Amarillo	Amarillo	Naranja	Verde
Insuficiencia cardiaca <sup>a</sup>	Amarillo	Amarillo	Amarillo	Amarillo	Naranja	Amarillo	Verde

Verde: recomendado; amarillo: neutral; naranja: contraindicado.  
<sup>a</sup> Esta recomendación no está contemplada en ficha técnica.  
aGLP-1: análogos del receptor del péptido semejante al glucagón tipo 1; iDPP-4: inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; SU: sulfonilureas.



**Tabla 4.12.** Recomendación de uso de antidiabéticos en insuficiencia cardiaca y enfermedad cardiovascular

El único grupo farmacológico que ha demostrado reducción de los ingresos hospitalarios por IC son los iSGLT2 tras los resultados de empagliflozina en el estudio EMPA-REG OUTCOMES. Por el contrario, las glitazonas, pioglitazona y rosiglitazona, se asocian a un incremento del riesgo de ICy, por tanto, su uso está contraindicado en esta población. En relación con los iDPP-4, alogliptina y saxagliptina no se recomiendan por la FDA en estos pacientes por su riesgo potencial de hospitalización por IC, mientras que el resto de iDPP-4 son considerados seguros. Del resto de fármacos antidiabéticos no se conoce hasta la fecha un efecto deletéreo o beneficioso en la IC.

## MANEJO DEL PACIENTE DIABÉTICO HOSPITALIZADO

### Consideraciones previas

La DM2 se asocia con un incremento de riesgo de hospitalización, incidencia de infecciones y complicaciones intrahospitalarias.

El manejo de los pacientes diabéticos hospitalizados no pertenecientes a unidades de cuidados intensivos se ha realizado en los últimos años con insulina subcutánea de manera preferente. La terapia basal-bolo con insulinas de acción intermedia o prolongada, junto con insulinas prandiales de acción rápida, ha demostrado ser segura y efectiva en el manejo de la hiperglucemia de los pacientes diabéticos ingresados. Además, ha probado reducir las complicaciones intrahospitalarias (infecciones, fracaso renal agudo o insuficiencia respiratoria), en pacientes de servicios tanto médicos como quirúrgicos. La seguridad y eficacia de las terapias antidiabéticas no insulínicas en pacientes hospitalizados es un área activa de investigación. Se apunta a que en ciertas circunstancias pue-

de ser apropiado el uso de ADO, continuando así el régimen domiciliario del paciente. Sin embargo, la estrategia clásica con insulina basal-bolo es la más recomendada en las GPC hasta tener más evidencia al respecto.

## Protocolo de actuación en el paciente diabético hospitalizado

En el protocolo de manejo del paciente diabético hospitalizado, distinguimos dos periodos: las primeras 24 horas (**tabla 4.13**) y el resto de los días de hospitalización (**tabla 4.14**).

<b>Ingreso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Suspensión del tratamiento antidiabético previo</li> <li>▪ Determinación de HbA<sub>1c</sub></li> <li>▪ Se recomienda pauta insulina basal-bolo s.c.</li> </ul>
<b>Objetivos de control</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Glucemia basal entre 100-140 mg/dl</li> <li>▪ Glucemia posprandial<sup>a</sup> &lt; 180 mg/dl</li> </ul>
<b>Cálculo de dosis</b>	<p>Según tratamiento antidiabético domiciliario:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Con insulina, se administrará la suma total de UI/día en domicilio</li> <li>▪ Sin insulina, se administrará de 0,3-0,5 UI/kg/día, según glucemias<sup>b</sup>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0,3 UI/kg/día, si glucemias &lt; 150 mg/dl</li> <li>- 0,4 UI/kg/día, si glucemias 150-200 mg/dl</li> <li>- 0,5 UI/kg/día, si glucemias &gt; 200 mg/dl</li> </ul> </li> <li>▪ Con insulina y ADO, se aplicará la pauta anterior más un 20 % de lo calculado</li> </ul>
<b>Distribución de la dosis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Paciente come: insulina basal<sup>c</sup> (50 %) + prandial<sup>d</sup> (50 %) + pauta correctora (A, B o C)<sup>e</sup> añadida a cada bolo prandial</li> <li>▪ Paciente en ayunas: insulina basal<sup>c</sup> (50 %) + pauta correctora (A, B o C)<sup>e</sup> cada 4-6 horas</li> </ul>
<p><sup>a</sup>Determinada 2 horas tras las comidas.</p> <p><sup>b</sup>Los niveles de glucosa se determinarán durante toda la hospitalización antes de las principales comidas: desayuno, comida y cena, y a las 24 horas. Asimismo, se calculará también la glucemia capilar media diaria.</p> <p><sup>c</sup>La insulina basal se aplicará a las 16.00 horas.</p> <p><sup>d</sup>Las insulinas prandiales en cada una de las comidas: 30 % en desayuno, 40 % en almuerzo y 30 % en cena.</p> <p><sup>e</sup>Ver en el apartado de tratamiento con insulina (figura 3.4).</p> <p>ADO: antidiabéticos orales; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; s.c.: subcutánea.</p>	

**Tabla 4.13.** Protocolo de actuación en el paciente diabético en las primeras 24 horas de hospitalización

<b>Hospitalización</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se debe plantear la reintroducción del tratamiento antidiabético previo del paciente<sup>a</sup></li> </ul>
<b>Objetivos de control</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Glucemia basal entre 100-140 mg/dl</li> <li>▪ Glucemia posprandial<sup>b</sup> &lt; 180 mg/dl</li> </ul>
<b>Hiper glucemia</b>	<p>Basal o en ayunas &gt; 140 mg/dl sin hipoglucemia nocturna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ↑ 20 % la insulina basal</li> </ul> <p>Preprandial sin hipoglucemia desde la comida previa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Almuerzo: ↑ 10-20 % la dosis prandial del desayuno</li> <li>▪ Cena: ↑ 10-20 % la dosis prandial de la comida</li> <li>▪ Poscena o al acostarse: ↑ 10-20 % la dosis prandial de la cena</li> </ul>
<b>Hipoglucemia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nocturna o basal: ↓ 10-20 % la insulina basal</li> <li>▪ Durante la mañana: ↓ 10-20 % la dosis prandial del desayuno</li> <li>▪ Durante la tarde: ↓ 10-20 % la dosis prandial de la comida</li> <li>▪ Poscena o al acostarse: ↓ 10-20 % la dosis prandial de la cena</li> </ul>
<p><sup>a</sup> A partir del primer día de ingreso, se puede plantear la reintroducción del tratamiento antidiabético previo, salvo que existan circunstancias que obliguen a reajustarlo o lo contraindiquen.</p> <p><sup>b</sup> Determinada 2 horas tras las comidas.</p>	



**Tabla 4.14.** Protocolo de actuación en el paciente diabético tras las primeras 24 horas de hospitalización

En pacientes con DM1, embarazadas, en tratamiento con corticoides o con nutrición parenteral total o enteral, el manejo debe realizarse por el servicio de endocrinología y nutrición.

### Planificación del tratamiento al alta

En el momento del alta de un paciente diabético hospitalizado, es esencial reforzar su educación y la de eventuales cuidadores sobre el tratamiento farmacológico, la monitorización de la hipoglucemia y el plan de seguimiento tras el alta.

Asimismo, el tratamiento antidiabético al alta se optimizará en función del nivel de HbA1c observado durante la hospitalización (**tabla 4.15**).

<p>HbA<sub>1c</sub> &lt; 8 %, o          Glucemia basal &lt; 200 mg/dl en las últimas 48 horas, o          Dosis total de insulina &lt; 0,4 UI/kg</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mantener el tratamiento previo</li> </ul>
<p>HbA<sub>1c</sub> 8-10 %, o          Glucemia basal entre 200-300 mg/dl en las últimas 48 horas, o          Dosis total de insulina entre 0,4-0,8 UI/kg</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tratamiento domiciliario previo sin insulina: mantenerlo y añadir la insulina basal hospitalaria</li> <li>▪ Tratamiento domiciliario previo con insulina: mantener la pauta basal-bolo hospitalaria (reducir la dosis total de insulina en un 10-20 %)</li> </ul>
<p>HbA<sub>1c</sub> &gt; 10 %, o          Glucemia basal &gt; 300 mg/dl en las últimas 48 horas, o          Dosis total de insulina &gt; 0,8 UI/kg<sup>a</sup></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mantener pauta basal-bolo hospitalaria (reducir la dosis total de insulina en un 10-20 %)</li> </ul>
<p><sup>a</sup>Sospecha de DM1 o diabetes LADA, tratamiento con corticoides, insuficiencia pancreática, pancreatitis, cirugía o pacientes semiestabilizados.          DM1: diabetes mellitus tipo 1; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; LADA: <i>latent autoimmune diabetes in adults</i>.</p>



**Tabla 4.15.** Tratamiento antidiabético al alta de hospitalización del paciente diabético

## PROCEDIMIENTOS EN EL PACIENTE DIABÉTICO

### Realización de pruebas con contrastes yodados en pacientes diabéticos

La metformina se elimina de manera mayoritaria por vía renal en las primeras 24 horas. Su toxicidad se ha asociado a la producción de ácido láctico, que puede aumentar tras la administración de medios de contraste intravasculares, por lo que

en estos pacientes es recomendable limitar al mínimo necesario la cantidad de contraste utilizada y una hidratación adecuada para reducir el riesgo de nefropatía inducida por contraste yodado. El manejo de estos pacientes dependerá de su función renal y de las comorbilidades asociadas.

El riesgo de nefropatía inducida por contrastes en pacientes con DM2 en tratamiento con metformina es realmente baja, en especial si la función renal es normal. En la GPC del American College of Radiology (ACR) de 2016 se indica que solo los pacientes con IFG < 30 ml/min tienen riesgo significativo de nefropatía inducida por contraste, por lo que es en este grupo donde se recomienda suspender la metformina (**tabla 4.16**). Respecto al uso intraarterial, como ocurre en los cateterismos, el ACR recomienda suspender la metformina siempre y reiniciarla a las 48 horas si no hay deterioro de la función renal, en el caso de riesgo de embolismo a la arteria renal, que, en la actualidad, con los cateterismos por vía radial, es realmente bajo.

	Contraste yodado vía intravenosa	Contraste yodado vía intraarterial
No suspender metformina	IFG > 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	IFG > 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
Suspender metformina <sup>a</sup>	IFG < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> o daño renal grado IV o V	IFG 30-59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>

<sup>a</sup>En el momento o antes del uso del contraste yodado y reintroducirla a las 48 horas, si no hay deterioro de la función renal.  
IFG: índice de filtrado glomerular.

**Tabla 4.16.** Manejo de la meftormina en diabéticos sometidos a estudios con contrastes yodados

### Intervenciones quirúrgicas en el paciente diabético

La mayor parte de las recomendaciones para el manejo perioperatorio del paciente diabético (**tabla 4.17**) no están respaldadas por una base científica sólida. Por el contrario, sí existe información válida de que un control glucémico muy exigente en el periodo perioperatorio no mejora el pronóstico del paciente y aumenta el riesgo de hipoglucemias.

<b>Hacer una valoración preoperatoria</b>	Especialmente, si factores de riesgo asociados, neuropatía autonómica o insuficiencia renal
<b>Objetivo de glucemia</b>	Glucemia perioperatoria 80-180 mg/dl
<b>Suspender antidiabéticos antes de la cirugía</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metformina 24 horas antes</li> <li>▪ Otros ADO el día de la cirugía</li> </ul>
<b>Ajustar las dosis de las insulinas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Insulina NPH: reducir la dosis al 50 %</li> <li>▪ Insulinas basales o de larga acción: dar el 60-80 % de la dosis</li> </ul>
<b>Paciente sin ingesta (no come)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Controles glucémicos cada 4-6 horas</li> <li>▪ Correcciones con insulinas rápidas</li> </ul>
<b>Paciente que inicia la ingesta</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Régimen de insulina basal-bolo</li> <li>▪ Insulina basal con bolo de rápida o regular antes de las ingestas</li> </ul>
ADO: antidiabéticos orales; NPH: <i>Neutral Protamine Hagedorn</i> .	

**Tabla 4.17.** Recomendaciones para el manejo perioperatorio del paciente diabético

### Uso de corticoides en el paciente diabético

Las necesidades de insulina dependerán de las dosis del corticoide y de su vida media. Será importante anticipar las correcciones en las dosis necesarias de insulina al inicio del tratamiento con estos fármacos ([tabla 4.18](#)).

<b>Dosis única de corticoides de vida media corta (prednisona)</b>	Añadir dosis de insulina NPH
<b>Corticoides de vida media larga (dexametasona) o múltiples dosis diarias</b>	Añadir o aumentar la dosis de la insulina basal
NPH: <i>Neutral Protamine Hagedorn</i> .	

**Tabla 4.18.** Ajuste del tratamiento con insulina en pacientes en tratamiento con corticoides

## CONTRAINDICACIONES E INTERACCIONES DE LOS FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS

### Contraindicaciones de los fármacos antidiabéticos

Como ocurre con todos los fármacos, antes de pautar un tratamiento antidiabético hay tener en consideración las contraindicaciones de uso (**tabla 4.19**).

Fármacos	Contraindicaciones
Metformina	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Hipersensibilidad</li><li>▪ Embarazo o lactancia</li><li>▪ Insuficiencia renal (creatinina plasmática &gt;1,4 mg/dl en varones o &gt;1,3 mg/dl en mujeres, o IFG &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o inicio con IFG &lt; 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></li><li>▪ Alcoholismo</li><li>▪ Insuficiencia hepática</li><li>▪ Insuficiencia respiratoria</li><li>▪ Desnutrición importante</li></ul>
Sulfonilureas	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Hipersensibilidad</li><li>▪ Embarazo o lactancia</li><li>▪ DM<sub>1</sub></li><li>▪ Insuficiencia renal<sup>b</sup></li><li>▪ Insuficiencia hepática severa</li><li>▪ Alergia a sulfamidas</li></ul>
Glinidas (repaglinida o nateglinida)	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Hipersensibilidad</li><li>▪ Embarazo o lactancia</li><li>▪ DM<sub>1</sub></li><li>▪ Tratamiento con gemfibrozilo</li><li>▪ Insuficiencia hepática severa</li><li>▪ Insuficiencia renal avanzada</li><li>▪ Tratamiento concomitante con inductores (rifampicina, fenitoína) o inhibidores (ketoconazol, itraconazol, fluconazol, eritromicina, mibefradil) del citocromo CYP 3A4</li></ul>

**Tabla 4.19.** Contraindicaciones absolutas para el uso de los fármacos antidiabéticos (*continúa*)

Fármacos	Contraindicaciones
Acarbosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipersensibilidad</li> <li>▪ Embarazo o lactancia materna</li> <li>▪ Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina &lt; 2,5 ml/min)</li> <li>▪ Alteraciones intestinales crónicas asociadas con trastornos de la digestión y de la absorción</li> <li>▪ Patologías que pueden empeorar como resultado de un incremento del meteorismo (p. ej., síndrome de Roemheld, hernias mayores, obstrucciones intestinales, úlceras intestinales, etc.)</li> </ul>
Glitazonas	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipersensibilidad</li> <li>▪ Embarazo o lactancia</li> <li>▪ DM1</li> <li>▪ Insuficiencia hepática (no usar si ALT &gt; 2,5 veces y suspender si ALT &gt; 3 veces)</li> <li>▪ Insuficiencia cardíaca clase III-IV</li> <li>▪ Asociación con insulina<sup>c</sup></li> </ul>
iDDP-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipersensibilidad</li> <li>▪ Embarazo o lactancia</li> <li>▪ Alcoholismo</li> <li>▪ Insuficiencia hepática severa</li> <li>▪ DM1 o cetoacidosis diabética</li> </ul>
iSGLT-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipersensibilidad</li> <li>▪ Embarazo y lactancia</li> <li>▪ Alcoholismo</li> <li>▪ Insuficiencia hepática severa</li> <li>▪ DM1 o cetoacidosis diabética</li> </ul>
aGLP-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipersensibilidad</li> <li>▪ DM1 o cetoacidosis diabética</li> <li>▪ Insuficiencia renal terminal o insuficiencia renal grave (IFG &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>▪ Enfermedad gastrointestinal severa</li> </ul>
Insulina	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipersensibilidad</li> <li>▪ Hipoglucemia</li> </ul>

<sup>a</sup>Puede mantenerse con precaución y monitorizando la función renal en pacientes con IFG entre 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

<sup>b</sup>Gliquidona, glipizida, gliclazida y glimepirida se pueden dar en insuficiencia renal leve-moderada.

<sup>c</sup>En Estados Unidos sí se permite la asociación de glitazonas e insulina y se espera su pronta aprobación también en España.

aGLP-1: análogos del receptor del péptido semejante al glucagón tipo 1; ALT: alanina aminotransferasa; DM1: diabetes mellitus tipo 1; iDDP-4: inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4; IFG: índice de filtrado glomerular; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

**Tabla 4.19.** Contraindicaciones absolutas para el uso de los fármacos antidiabéticos

## Interacciones de los fármacos antidiabéticos

Los pacientes con DM2 tienen una elevada comorbilidad que requiere el uso de tratamientos farmacológicos adicionales a los antidiabéticos.

A continuación, revisaremos las interacciones farmacológicas más comunes que afectan a fármacos antidiabéticos como SU ([tabla 4.20](#)), metformina ([tabla 4.21](#)), glitazonas ([tabla 4.22](#)), iDPP-4 ([tabla 4.23](#)), glinidas ([tabla 4.24](#)), aGLP-1 ([tabla 4.25](#)) e iSGLT-2 ([tabla 4.26](#)).

Fármaco	Mecanismo	Efecto clínico potencial	Manejo clínico	Relevancia clínica
Fluconazol Miconazol Fibratos Antagonistas H <sub>2</sub> (cimetidina) Fenilbutazona Cloranfenicol	Inhibición de CYP2C9	Riesgo elevado de hipoglucemia	Reducir dosis si es aplicable Monitorización de glucemia	Moderada
Claritromicina Verapamilo	Inhibición de glicoproteína-P y enzimas CYP	Riesgo elevado de hipoglucemia	Reducir dosis si es aplicable Monitorización de glucemia	Moderada
AAS Fenilbutazona Sulfonamida Heparina	Desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas	Riesgo elevado de hipoglucemia	Monitorización de glucemia	Leve
IECA	Sensibilización tisular a la insulina por vasodilatación	Riesgo elevado de hipoglucemia	Monitorización de glucemia	Leve
Alcohol	Inhibición de gluconeogénesis	Hipoglucemia prolongada	Evitar el consumo elevado de alcohol	Alta
Sales de magnesio	Elevación del pH gástrico	Riesgo elevado de hipoglucemia	Toma de los antidiabéticos al menos una hora antes del uso del antiácido	Incierta
iDPP-4 aGLP-1	Efecto sinérgico	Riesgo elevado de hipoglucemia	Reducir dosis si es aplicable Monitorización de glucemia	Moderada
Rifampicina	Inducción de CYP2C9 y glicoproteína P	Eficacia reducida. Hiperglucemia	Reducir dosis si es aplicable Monitorización de glucosa	Moderada

**Tabla 4.20.** Interacciones de las sulfonilureas (*continúa*)

Fármaco	Mecanismo	Efecto clínico potencial	Manejo clínico	Relevancia clínica
Colestiramina	Retrasa absorción gastrointestinal	Eficacia reducida. Hiperglucemia	Tomar la sulfonilurea 2-4 h previas	Incierta
Betabloqueantes no selectivos	Bloqueo de los receptores pancreáticos B2	Eficacia reducida. Hiperglucemia	Monitorización de glucemia	Moderada
Bosentán	Elevación de transaminasas	Aumento de hepatotoxicidad	Contraindicados	Alta
Warfarina	No bien definido Desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas	Riesgo elevado de hipoglucemia	Reducir dosis si es aplicable Monitorización de glucemia	Incierta
Estatinas	Aumentan la concentración plasmática de glibenclamida en un 20 %	Riesgo elevado de hipoglucemia	Reducir dosis si es aplicable Monitorización de glucemia	Incierta

AAS: ácido acetilsalicílico; aGLP-1: análogos del receptor del péptido semejante al glucagón tipo 1; iDPP-4: inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

**Tabla 4.20.** Interacciones de las sulfonilureas

Fármaco	Mecanismo	Efecto clínico potencial	Manejo clínico	Relevancia clínica
Cimetidina Cefalexina Pirimetamina	Inhibición de la excreción renal	Aumento de los niveles plasmáticos Mayor tasa de eventos adversos	Reducir dosis si es aplicable Monitorización de glucemia	Leve
Anticolinérgicos	Absorción gastrointestinal elevada por motilidad alterada	Aumento de los niveles plasmáticos Mayor tasa de eventos adversos	Reducir dosis si es aplicable Monitorización de glucemia	Leve
Tiazidas	Aumentan la resistencia a la insulina	Disminuyen el efecto terapéutico de la metformina	Monitorización de glucemia	Leve
Contrastes yodados	Riesgo elevado de nefropatía por contraste	Aumento de los niveles plasmáticos Mayor tasa de eventos adversos	Contraindicación de su uso 48 h previas y posteriores al uso del contraste	Elevada

**Tabla 4.21.** Interacciones de la metformina

Fármaco	Mecanismo	Efecto clínico potencial	Manejo clínico	Relevancia clínica
Ketoconazol Gemfibrozilo Rifampicina Fluvoxamina Trimethoprim	Inhibición de CYP2C8	Aumento de los niveles plasmáticos Mayor tasa de eventos adversos	Evitar la combinación Monitorización de glucemia Monitorizar posibles eventos adversos	Incierta
Insulina	Desconocido Efecto sinérgico	Aumento del riesgo CV	Monitorización de glucemia Monitorizar posibles eventos adversos	Alta
AINE Sulfonilureas Nitratos	Desconocido Efecto sinérgico	Aumento del riesgo CV	Monitorización de glucemia Monitorizar posibles eventos adversos	Alta

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CV: cardiovascular.

**Tabla 4.22.** Interacciones de las glitazonas

Fármaco	Mecanismo	Efecto clínico potencial	Manejo clínico	Relevancia clínica
Ketoconazol Diltiazem Atazanavir Ritonavir Claritromicina	Inhibición de CYP3A4 (clínicamente relevante solo en el caso de saxagliptina)	Aumento de los niveles plasmáticos Mayor tasa de eventos adversos	Monitorización de glucemia Monitorizar posibles eventos adversos	Moderada
Rifampicina	Inducción de CYP3A4 y de glicoproteína P (clínicamente relevante solo en el caso de saxagliptina)	Menor eficacia Hiperglucemia	Monitorización de glucemia Incrementar dosis si aplicable	Moderada
IECA	Efecto aditivo sobre las bradiquininas	Incidencia elevada de angioedema	Precaución en caso de uso concomitante	Incierta

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

**Tabla 4.23.** Interacciones de los inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4

Fármaco	Mecanismo	Efecto clínico potencial	Manejo clínico	Relevancia clínica
Gemfibrozilo	Inhibición de CYP2C8	Aumento de los niveles plasmáticos Hipoglucemias	Uso contraindicado	Elevada
Rifampicina	Inducción de CYP3A4 y de CYP2C8	Menor eficacia Hiperglucemia	Monitorización de glucemia Incrementar dosis si aplicable	Moderada
Ketoconazol	Inhibición de CYP3A4	Aumento de los niveles plasmáticos Hipoglucemias	Monitorización de glucemia	Leve
Ciclosporina	Inhibición de OATP1B1	Aumento de los niveles plasmáticos Hipoglucemias	Monitorización de glucemia Evitar la combinación en lo posible	Moderada

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

**Tabla 4.24.** Interacciones de las glinidas

Fármaco	Mecanismo	Efecto clínico potencial	Manejo clínico	Relevancia clínica
Warfarina	Prolongación del vaciamiento gástrico	Mal control de INR	Monitorización de INR al inicio del tratamiento	Leve
Sulfonilureas	Efecto sinérgico	Riesgo de hipoglucemia	Reducir dosis si es aplicable Monitorización de glucemia	Moderada

INR: *International Normalized Ratio*.

**Tabla 4.25.** Interacciones de los análogos del péptido semejante al glucagón tipo 1

Fármaco	Mecanismo	Efecto clínico potencial	Manejo clínico	Relevancia clínica
Diuréticos	Puede aumentar el efecto diurético de tiazidas y diuréticos del asa	Deshidratación e hipotensión	Mantener adecuada hidratación y volemia	Leve
Sulfonilureas	Efecto sinérgico	Riesgo de hipoglucemia	Reducir dosis si es aplicable Monitorización de glucemia	Leve

**Tabla 4.26.** Interacciones de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

## Bibliografía

- Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035-87. [\[Pubmed\]](#)
- Castro A, Marzal D, Tejera C, Dalmau R, García-Moll X, Gómez-Doblas JJ, et al. Actualización del tratamiento antidiabético en el paciente con enfermedad cardiovascular. 1.ª ed. Sociedad Española de Cardiología; 2016.
- Marzal D, López-Sendón JL, Rodríguez-Padial L, Anguita M, Bover R, Castro A, et al. Proceso asistencial simplificado de la insuficiencia cardiaca. 1.ª ed. Madrid (España): Sociedad Española de Cardiología; 2016.
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus Statement By The American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology On The

- Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2017 Executive Summary. *Endocr Pract* 2017;23:207-38. [\[PubMed\]](#)
- 5 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200. [\[PubMed\]](#)
  - 6 American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):1-135.
  - 7 Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E, en nombre del Grupo de Trabajo. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014;34(1):34-45. [\[PubMed\]](#)
  - 8 KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013;3:19-62. [\[PubMed\]](#)
  - 9 Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, et al.; Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2011;21:2527-41. [\[PubMed\]](#)
  - 10 American College of Radiologist. Committee on Drugs and Contrast Media. ACR Manual on Contrast Media. Versión 10.2 (2016). Disponible en: <http://www.acr.org/quality-safety/resources/contrast-manual>
  - 11 Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:978-82. [\[PubMed\]](#)
  - 12 Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004;27:553-91. [\[PubMed\]](#)
  - 13 Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care* 2007;30:2181-6. [\[PubMed\]](#)
  - 14 Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:16-38. [\[PubMed\]](#)

- 15 Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care* 2011;34:256-61. [[Pubmed](#)]
- 16 Bell DS. Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2433-41. [[Pubmed](#)]
- 17 Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J* 2015;36(27):1718-27. [[Pubmed](#)]
- 18 Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet* 2015;385(9982):2107-17. [[Pubmed](#)]
- 19 May M, Schindler C. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016;7(2):69-83. [[Pubmed](#)]
- 20 Amin M, Suksomboon N. Pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: an update on drug-drug interactions. *Drug Saf* 2014;37(11):903-19. [[Pubmed](#)]



Con la colaboración de:



Boehringer  
Ingelheim

*Lilly*