Consenso de Almería
en DM2 y ECV

Autores:
Manuel Jesús Soriano Pérez (medicina interna en H. de Poniente).
Francisco Javier Peñafiel Martínez (endocrino en H. Torrecárdenas).
Daniel Cepero García (endocrino en H. Torrecárdenas).
Ignacio Aguilar Martín (médico de familia en C.S. Ejido Norte).
Pedro García Pedreño (médico de familia en C.S. Huércal de Almería).
Carlos Gómez Navarro (cardiólogo en H. Torrecárdenas).
Francisco González Martínez (nefrólogo en H. Torrecárdenas).

2ª Edición revisada por:
Teresa Benedito Pérez de Inestrosa (médico de familia en C.S. Las Norias).
Lisardo García Matarín (médico de familia en C.S el Parador).
Purificación Vanesa Sánchez López (médico internista en H. Torrecárdenas).
Miguel Ángel García Pérez (nefrólogo en H. de Poniente).

SEMERGEN Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria AP
SEMG Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

Enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad muy prevalente y su incidencia está aumentando de forma notable en casi todo el mundo. Estudios recientes en nuestro país demuestran cifras de prevalencia de un 13,8% de los cuales casi la mitad desconocen padecer la enfermedad[1].

Numerosos estudios poblacionales han constatado una elevada prevalencia de enfermedad cardiovascular (ECV) en la DMT2 constituyendo la primera causa de muerte de estos pacientes (50-80% de pacientes con DMT2 fallecerán por ECV). Dentro de este grupo de patologías predominan la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardiaca, que son 2-5 veces más frecuentes en la población diabética[2].

Empagliflozina ha sido el primer fármaco para el tratamiento de la DMT2 que ha demostrado reducir notablemente la morbimortalidad en diabéticos con muy alto riesgo cardiovascular[3]. Posteriormente otros fármacos han demostrado también distintos grados de reducción de morbimortalidad cardiovascular. Actualmente casi todas las guías clínicas recomiendan la metformina como primer escalón terapéutico y ,en el momento de intensificar el tratamiento, tener en cuenta la existencia de enfermedad cardiovascular de base.

Perfil del paciente con DMT2 ¿Tienen todos el mismo riesgo cardiovascular?

El riesgo cardiovascular del paciente diabético depende del tiempo de evolución de la enfermedad, la concurrencia de factores de riesgo añadidos o la presencia de eventos clínicos previos. Según las últimas guías europeas (2016) sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular[4] se podrían establecer dos grupos:

DMT2 de riesgo muy alto

- DM con ECV clínica (*SCA/IAM, AIT/Ictus, enf. arterial periférica, aneurisma aórtico o revascularización coronaria o en otros territorios arteriales*) o inequívocamente documentada por imagen (*estenosis significativas en coronariografía o ecografía carotidea*).

- DM con un factor de riesgo mayor (como tabaquismo, HTA significativa o hipercolesterolemia importante) o con afectación de órgano diana (como proteinuria).
- DM con enfermedad renal crónica (ERC) grave (TFG < 30 ml/min).

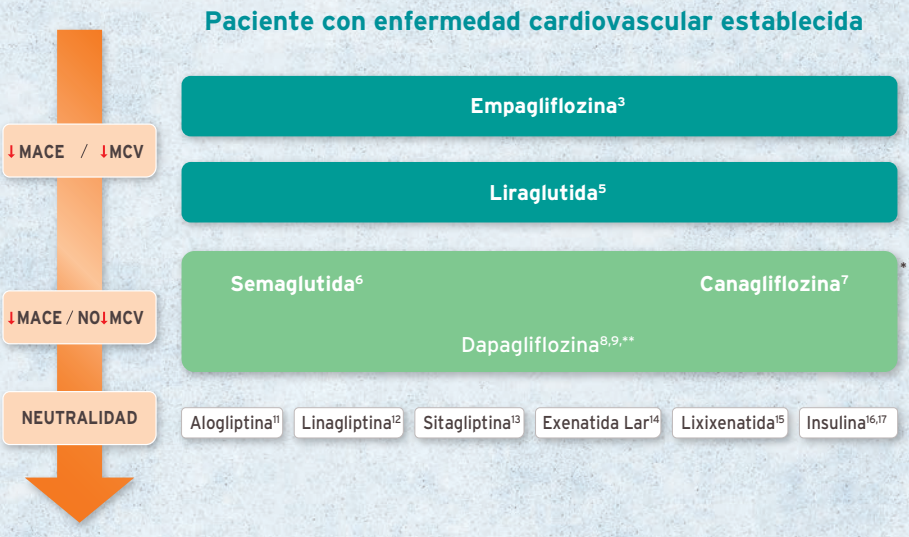
DMT2 de riesgo alto

- Resto de DMT2.

No hay que olvidar el manejo integral de la DMT2[4]

Tabaco	Evitar exposición en cualquiera de sus formas.
Dieta	Baja en grasas saturadas y centrada en productos integrales, verduras, frutas y pescado.
Actividad física	Al menos 150 min/semana de actividad física aeróbica moderada (30 min/día, 5 días a la semana) o 75 min/semana de actividad física aeróbica intensa (15 min/día durante 5 días a la semana) o una combinación de ambos.
Peso	IMC 20-25 Kg/m^2. Circunferencia de la cintura < 94 cm. (hombres) o < 80 cm. (mujeres).
Presión arterial	< 140/85 mmHg.*
Lípidos (LDL colesterol)	**Muy alto riesgo:** <70 mg/dL o una reducción de al menos 50% si LDL-c basal 70-135 mg/dL. **Alto riesgo:** <100 mg/dL o una reducción de al menos 50% si LDL-c basal 100-200 mg/dL.
HbA1c	Generalmente < 7% (Individualizar en función del perfil del paciente).

* Valores < 130/80 mmHg disminuyen aún más el riesgo de accidente cerebrovascular, retinopatía y albuminuria y se deben aplicar a pacientes seleccionados (p.ej., pacientes jóvenes).



Los fármacos que **NO APARECEN** en el algoritmo son aquellos que:

a) tienen evidencias que ponen en duda su seguridad cardiovascular (CV);

b) no tienen estudios específicamente diseñados para demostrar su seguridad CV (o aún están en curso o sin publicar);

c) no están aún comercializados en España.

Los fármacos que **APARECEN** en el algoritmo están ordenados en orden de preferencia teniendo en cuenta su impacto en el riesgo cardiovascular y el nivel de evidencia científica existente. En verde aparecen los fármacos con beneficios cardiovasculares demostrados y en blanco los que tiene datos de neutralidad/seguridad.

* Se ha comunicado por nota de prensa[10] el resultado preliminar del estudio REWIND en el que Dulaglutida disminuye significativamente frente a placebo los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE). En este ensayo clínico solo un 31% de los participantes había sufrido un evento CV con anterioridad. La publicación completa de los datos esta aún pendiente.

**En el estudio DECLARE, que incluyo predominantemente individuos sin enfermedad arteriosclerótica establecida (60%), Dapagliflozina no disminuyó MACE. Metanálisis y estudios post-hoc sugieren la posibilidad de beneficios cardiovasculares en individuos en prevención secundaria.

Agente		Peso	Hipoglucemia	MACE
aR-GLP1	Exenatida			*b
	Lixixenatida			*b
	Dulaglutida			*b
	Semaglutida			*b
	Liraglutida			*b
iDPP-IV	Sitagliptina			*c
	Vildagliptina			*c
	Linagliptina			*c
	Alogliptina			*c
	Saxagliptina			*c
iSGLT2	Empagliflozina			*d
	Canagliflozina			*d
	Dapagliflozina			*d
Insulina				
Metformina				*e
Pioglitazona				*f
SUs/Glin			*a	*g

Favorable / Uso permitido

Neutro

Dudoso / Uso con precaución

Desfavorable / Uso desaconsejado

Mortalidad CV	ICC	Nefropatía*	I.Renal severa (FG<30)	Coste
○	○	○	● *n	€€€€
○	○	○	● *n	€€€€
○	○	○	● *n	€€€€
○	○	● *k	● *n	€€€€
●	○	● *k	● *n	€€€€
○	○ *h	○ *l	● *ñ	€€
○	○ *h	○ *l	● *ñ	€€
○	○ *h	○ *l	● *ñ	€€
○	○ *h	○ *l	● *ñ	€€
○	● *i	○ *l	● *ñ	€€
●	● *j	● *m	●	€€
○	● *j	● *m	●	€€
○	● *j	● *m	●	€€
○	○	○	●	€€€€€
○	○	○	●	€
○	●	○	●	€€
●	●	○	● / ● *o	€

* Nefropatía definida como:
a) nueva aparición de macroalbuminuria (cociente albúmina-creatinina >300mg/g),
b) aumento del doble de las cifras de creatinina junto a TFG<45ml/min,
c) necesidad de terapia renal sustitutiva o
d) muerte por causa renal.

En el Programa CANVAS y DECLARE el endpoint compuesto incluye:
a) disminución mantenida del 40% en la TFGe junto a TFG<60ml/min,
b) enfermedad renal terminal/necesidad de terapia renal sustitutiva o
c) muerte por causa renal.

***a:** Gliclazida es la sulfonilurea con menor riesgo de hipoglucemias.

***b:** Los datos de Dulaglutida proceden de metanálisis de estudios fase 2/31[7]. Está pendiente de publicarse el estudio REWIND aunque en nota de prensa se ha comunicado un descenso de MACE . En el estudio SUSTAIN-6[6], Semaglutide disminuye MACE (endpoint primario) aunque sin disminuir mortalidad cardiovascular. En el estudio EXSCEL, Exenatide LAR[14] disminuye mortalidad global sin disminuir MACE ni muerte CV.
Las evidencias en pacientes en prevención primaria son menos consistentes.

***c:** Vildagliptina carece de ensayos clínicos de seguridad CV y sus evidencias proceden de metanálisis[18].

***d:** Empagliflozina es el único iSGLT2 que ha demostrado disminución de mortalidad CV. Tanto Empagliflozina como Canagliflozina disminuyen MACE (endpoint primario) en sus estudios de seguridad CV. Dapagliflozina muestra neutralidad en MACE y mortalidad CV. En un metanálisis de los tres ensayos de seguridad cardiovascular[9] se sugiere que los tres principios activos disminuyen MACE en población en prevención secundaria.
Las evidencias en cuanto disminución de eventos cardiovasculares son menos consistentes en pacientes sin ECV establecida. Con la excepción del estudio DECLARE, los ensayos de seguridad CV del grupo terapéutico han incluido predominantemente a pacientes en prevención secundaria[3,7,8]. En el estudio retrospectivo en practica clínica habitual con iSGLT2 (CVD-REAL[19]) con un predominio de población en prevención primaria, tanto el uso de Canagliflozina como de Dapagliflozina se asocia con un descenso en la mortalidad total.

***e:** En el ensayo clínico UKPDS, el subgrupo de pacientes obesos tratados con Metformina (UKPDS-34) tuvo una disminución de mortalidad por todas las causas y descenso de IAM[20].

***f:** Pioglitazona ha demostrado disminución de ictus e IAM en pacientes no diabéticos con resistencia a la insulina y en pacientes con AIT/ictus previo (IRIS[21]) y disminución de IAM en DMT2 con ECV (PROACTIVE[22]) sin diferencias significativas en cuanto a mortalidad CV.

***g:** Existen datos procedentes de metanálisis[23] de ensayos clínicos y estudios observacionales que , como poco, ponen en duda la seguridad CV de las SU (la

mayoría reflejan un aumento de mortalidad CV respecto a placebo y otros hipoglucemiantes). En los recientes ensayos clínicos TOSCA IT[24] y CAROLINA (nota de prensa)[25] no se detectaron más MACE en los pacientes tratados con glimepiride o glicazida frente a pioglitazona o linaglipitina respectivamente.

***h:** Existen dudas sobre el aumento del riesgo de hospitalización por ICC de Alogliptina (aumento no estadísticamente significativo en ensayo EXAMINE)[11-26].

***i:** En el ensayo clínico SAVOR-TIMI 53[27] hubo un 27% más de hospitalizaciones por ICC en el grupo de Saxaglipitina frente a placebo.

***j:** El efecto beneficioso en cuanto a disminución de hospitalización por ICC es muy homogéneo en el grupo terapéutico y se mantiene independientemente de la existencia o no de ECV y/o ICC previa. Están en curso ensayos clínicos específicamente diseñados para evaluar el impacto en ICC en individuos con y sin DM.

***k:** Liraglutida y Semaglutida mejoran el endpoint compuesto renal (endpoint secundario) en sus respectivos ensayos cardiovasculares. En el análisis individual de sus componentes solo existe efecto beneficioso sobre la albuminuria.

***l:** Linagliptina[12,28] y Saxagliptina[29] han demostrado disminución de la progresión de la albuminuria de forma independiente al descenso de Hba1c% y presión arterial.

***m:** La evidencia sobre la protección renal es muy homogénea en el grupo terapéutico y se mantiene independientemente de la existencia o no de ECV establecida. Existe mejoría en el endpoint compuesto renal (endpoint secundario) en sus respectivos ensayos cardiovasculares. En el análisis individual de sus componentes existe tanto disminución del deterioro del filtrado glomerular como efecto beneficioso sobre la albuminuria (en el estudio DECLARE no se comunicaron datos sobre albuminuria aunque existen evidencias favorables en metanálisis/datos agrupados de pacientes incluidos en estudios fase 2b/III[30]). Recientemente se ha publicado el ensayo clínico CREDENCE[31] (Canagliflozina) el primero del grupo terapéutico específicamente diseñado para evaluar el beneficio renal y que confirma los datos de protección renal.
Están en curso los ensayos clínicos renales de Dapagliflozina y Empagliflozina.

***n** (Datos de ficha técnica): Dulaglutida, Liraglutida y Semaglutida pueden usarse hasta TFGe≥ 15 ml/min. Exenatida LAR no recomendado si FG <50 ml/min.

***ñ** (Datos de ficha técnica): Excepto Linagliptina, el resto precisan ajuste de dosis según filtrado glomerular. Saxagliptina no está indicada en enfermedad renal terminal (ERT) y diálisis.

***o** (Datos de ficha técnica): Repaglinida puede utilizarse con precaución.

DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

Intervención sobre estilo de vida +/- Metformina (si TFG mayor de 45 ml/min)

Si precisa asociación de otros antidiabéticos

Paciente con enfermedad cardiovascular establecida

Empagliflozina[3]

Liraglutida[5]

Semaglutida[6] **Canagliflozina[7]** *

Dapagliflozina[8,9,**]

Alogliptina[11] Linagliptina[12] Sitagliptina[13] Exenatida Lar[14] Lixixenatida[15] Insulina[16,17]

* Se ha comunicado por nota de prensa[10] el resultado preliminar del estudio REWIND en el que Dulaglutida disminuye significativamente frente a placebo los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE). En este ensayo clínico solo un 31% de los participantes había sufrido un evento CV con anterioridad. La publicación completa de los datos esta aún pendiente.

** En el estudio DECLARE, que incluyo predominantemente individuos sin enfermedad arteriosclerótica establecida (60%), Dapagliflozina no disminuyó MACE. Metanálisis y estudios post-hoc sugieren la posibilidad de beneficios cardiovasculares en individuos en prevención secundaria.

Paciente sin enfermedad cardiovascular establecida

Añadir otro agente según características y prioridades del paciente

Agente		Peso	Hipoglucemia	MACE	Mortalidad CV	ICC	Nefropatía*	I.Renal severa (FG<30)	Coste
aR-GLP1	Exenatida			*b				*n	€€€€
	Lixixenatida			*b				*n	€€€€
	Dulaglutida			*b				*n	€€€€
	Semaglutida			*b			*k	*n	€€€€
	Liraglutida			*b			*k	*n	€€€€
iDPP-IV	Sitagliptina			*c		*h	*l	*ñ	€€
	Vildagliptina			*c		*h	*l	*ñ	€€
	Linagliptina			*c		*h	*l	*ñ	€€
	Alogliptina			*c		*h	*l	*ñ	€€
	Saxagliptina			*c		*i	*l	*ñ	€€
iSGLT2	Empagliflozina			*d		*j	*m		€€
	Canagliflozina			*d		*j	*m		€€
	Dapagliflozina			*d		*j	*m		€€
Insulina									€€€€€
Metformina				*e					€
Pioglitazona				*f					€€
SUs/Glin			*a	*g				*o	€

Favorable / Uso permitido · Neutro · Dudoso / Uso con precaución · Desfavorable / Uso desaconsejado

Bibliografía:

1. Soriguer F. et al. Diabetologia.2012;55(1):88-93.
2. Diabetes as a risk factor for cardiovascular disease. World Heart Federation. Acceso en octubre de 2017. Disponible en: www.world-heartfederation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/diabetes.
3. Zinman B. et al. N Engl J Med.2015;373(22):2117-28.
4. Piepoli MF. et al. Eur Heart J 2016;37(29):2315-81.
5. Marso SP. et al. N Engl J Med.2016;375(4):311-22.
6. Marso SP. et al. N Engl J Med.2016;375(19):1834-44.
7. Neal B. et al. N Engl J Med 2017;377(7):644-57.
8. Wiviott SD. et al. N Engl J Med 2019;380(4):347-57.
9. Zelniker TA. et al. Lancet 2019;393(10166): 31-39.
10. Nota de prensa (05-11-18). https://www.lilly.es/es/noticias/notas-de-prensa-terapeuticas-2018/np-rewind-diabetes-y-reduccion-de-eventoscardiovasculares.pdf
11. White WB. et al. N Engl J Med 2013;369(14):1327-35.
12. Rosenstock J. et al. JAMA 2019;321(1):69-79.
13. Green JB. et al. N Engl J Med 2015;373(3):232-42.
14. Holman RR. et al. N Engl J Med 2017;377(13):1228-39.
15. Pfeffer MA. et al. N Engl J Med 2015;373(23):2247-57.
16. Gerstein HC. et al. N Engl J Med 2012;367(4):319-28.
17. Ferdinand KC. et al. Cardiovasc Diabetol 2016;15:38.
18. McInnes G. et al. Diabetes Obes Metab 2015;17(11):1085-92.
19. Kosiborod M. et al. Circulation 2017; 136(3):249-59.
20. UKPDS 34. Lancet 1998;352(9131):854-65.
21. Kernan WN. et al. N Engl J Med.2016;374(14):1321-31.
22. Dormandy JA. et al. Lancet.2005;366:1279-89.
23. Bain S. et al. Diabetes Obes Metab. 2017;19(3):329-35.
24. Vaccaro O. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(11):887-897.
25. Nota de prensa (14-02-19). https://www.boehringer-ingelheim.us/press-release/boehringer-ingelheim-and-lilly-announce-carolinacardiovascular-outcome-trial.
26. Zannad F. et al. Lancet 2015;385(9982):2067-76.
27. Scirica BM. et al. N Engl J Med 2013;369(14):1317-26.
28. Groop PH. et al. Diabetes Care 2013;36(11):3460-8.
29. Mosenzon O. Diabetes Care 2017;40(1):69-76.
30. Herrspink HJ. et al. Diabetes Obes Metab 2016;18(6):590-7.
31. Perkovic V. N Engl J Med. 2019 Apr 14. doi: 10.1056/NEJMoa1811744. [Epub ahead of print].

SEMERGEN AP
Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria

SEMG
Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia