almirall
feel the science

Guía rápida para el control de la glucemia en el paciente con comorbilidad cardiovascular y renal

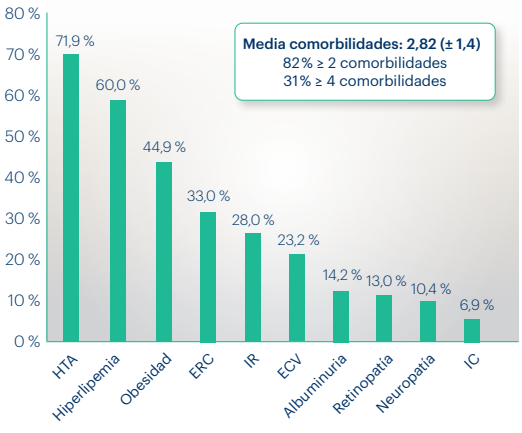
Fecha de elaboración del material:
Noviembre 2021

almirall.com

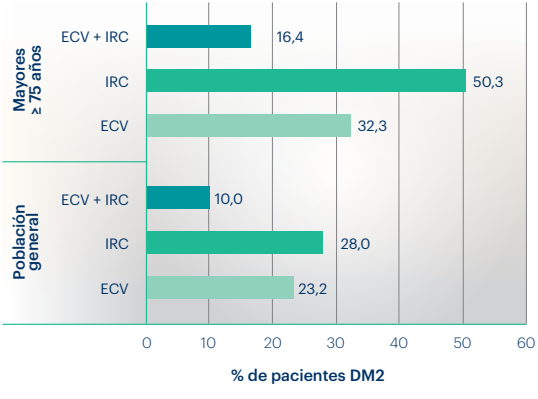
EL PACIENTE DIABÉTICO Y LAS COMORBILIDADES

- **La enfermedad cardiovascular aterosclerótica** (ECVA) es la **principal causa de morbilidad y mortalidad para individuos con diabetes tipo 2 (DM2)**. Las **patologías más frecuentes que se presentan con la DM2** son claros **factores de riesgo de ECVA** y la **propia diabetes se considera un factor de riesgo independiente**.
- Muchos estudios han demostrado que, al **controlar los factores de riesgo cardiovascular individuales**, **se logra prevenir o retrasar la enfermedad cardiovascular (ECV)** en personas con diabetes. Además, se observan **grandes beneficios cuando se abordan de forma simultánea múltiples factores de riesgo cardiovascular.**[1]

Comorbilidades del paciente diabético[2]



Concomitancia de la ECV y IRC en pacientes DM2[2]



HTA: Hipertensión arterial; **ERC:** Enfermedad Renal Crónica; **IR:** Insuficiencia Renal; **ECV:** Enfermedad Cardiovascular; **IC:** Insuficiencia Cardíaca e **IRC:** Insuficiencia Renal Crónica

OBJETIVOS INDIVIDUALIZADOS EN FUNCIÓN DEL PERFIL DEL PACIENTE

Se deben **considerar numerosos factores cuando se establecen los objetivos glucémicos** del paciente diabético con el fin de **personalizarlos y abordar las características individuales del paciente que afectan a los riesgos y beneficios del tratamiento.**[3]

Características del paciente/estado de salud	Justificación	Metas razonables HbA1c	Glucemia en ayunas o preprandial	Glucemia antes de dormir	PA	Lípidos
Sano	Expectativa de vida más prolongada	<7,0 - 7,5 % (53-58 mmol/mol)	80 - 130 mg/dl (4,4 - 7,2 mmol/l)	80 - 180 mg/dl (4,4 - 10,0 mmol/l)	<140/90 mmHg	Estatina a menos que esté contraindicada o no se toleré
Complejo/intermedio	Expectativa de vida intermedia, alta carga de tratamiento, vulnerabilidad a la hipoglucemia, riesgo de caídas	<8,0 % (64 mmol/mol)	90 - 150 mg/dl (5,0 - 8,3 mmol/l)	100 - 180 mg/dl (5,6 - 10,0 mmol/l)	<140/90 mmHg	Estatina a menos que esté contraindicada o no se tolere
Muy complejo/mala salud	La expectativa de vida ilimitada vuelve inciertos los beneficios	Evitar depender de la HbA1c; las decisiones sobre el control de la glucosa se deben basar en evitar la hipoglucemia y la hiperglucemia sintomática	100 - 180 mg/dl (5,6 - 10,0 mmol/l)	110 - 200 mg/dl (6,1 - 11,1 mmol/l)	<150/90 mmHg	Considerar la probabilidad de un beneficio con estatinas

SANO: Pocas enfermedades crónicas coexistentes, estado cognitivo y funcional intacto.
COMPLEJO/INTERMEDIO: múltiples enfermedades crónicas coexistentes o >2 problemas instrumentales con AVC o deterioro cognitivo de leve a moderado.
MUY COMPLEJO/MALA SALUD: ALP, enfermedades crónicas en fase terminal, o deterioro cognitivo de moderado a grave o 2+ deterioros de las AVC.[4]

PA: Presión arterial; **AVC:** Actividades de la vida cotidiana; **ALP:** Atención a largo plazo.

ANTIDIABÉTICOS PARA OBTENER LOS OBJETIVOS GLUCÉMICOS SEGÚN EL PERFIL DEL PACIENTE[5]

Para guiar la elección del antidiabético a utilizar, se debe utilizar un **abordaje orientado al paciente**. Se debe tener en cuenta el **efecto sobre las enfermedades cardiovasculares y renales coexistentes**, la eficacia, el riesgo de hipoglucemia, el efecto sobre el peso, el coste, el riesgo de efectos secundarios y las preferencias del paciente.

Factores específicos de los fármacos y de los pacientes a considerar cuando se selecciona un tratamiento antihiperglucémico en adultos con DIABETES tipo 2

	Coste/mes*	Eficacia	Hipoglucemia	Cambio de peso	Efectos CV		Efectos renales		Otras consideraciones
					ECVA	IC	Progresión de nefropatía diabética	Dosis/consideraciones sobre el uso**	
Metformina	Bajo	Alta	No	Neutral (posible pérdida moderada)	Posible beneficio	Neutral	Neutral	• Contraindicada con TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2	• Efectos secundarios GI frecuentes (diarrea, náuseas). • Posible deficiencia de B12
iSGLT-2	Intermedio	Intermedia	No	Pérdida	Beneficio: empagliflozina,† canagliflozina	Beneficio: empagliflozina,† canagliflozina, dapagliflozina‡	Beneficio: canagliflozina,§ empagliflozina, dapagliflozina	• Se requiere ajuste renal de la dosis (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina)	• Se debe suspender antes de cualquier cirugía programada para evitar un posible riesgo de CAD • Riesgo de CAD (todos los fármacos poco frecuente en la DMT2) • Riesgo de fracturas óseas (canagliflozina) • Infecciones genitourinarias • Riesgo de agotamiento del volumen, hipotensión • ↑ Colesterol LDL • Riesgo de gangrena de Fournier

AR GLP-1	Alto	Alta	No	Pérdida	Neutral: exenatida 1 vez/semana, lixisenatida Beneficio: dulaglutida,† liraglutida,† semaglutida	Neutral	Beneficio sobre los criterios de valoración renales en EECV, generado por los resultados de la albuminuria: liraglutida, semaglutida, dulaglutida	• Exenatida, lixisenatida: evitar para TFGe <30 ml/min/1,73 m^2 • Sin ajuste de dosis para dulaglutida, liraglutida, semaglutida • Cautela al iniciar o aumentar la dosis debido al posible riesgo de náuseas, vómitos, diarrea o deshidratación. • Controlar la función renal en pacientes que comunican reacciones GI o aumentan la dosis del tratamiento	• **Advertencia de riesgo de la FDA:** riesgo de tumores de células C tiroideas en roedores, la relevancia en humanos no se ha determinado **(liraglutida, albiglutida, dulaglutida, exenatida de liberación extendida, semaglutida)**. • Efectos secundarios GI frecuentes (náuseas, vómitos, diarrea) • En ensayos clínicos se ha comunicado pancreatitis, pero la causalidad no se ha establecido. Suspender si se sospecha pancreatitis.
iDPP-4	Intermedio	Intermedia	No	Neutral	Neutral	Riesgo posible: saxagliptina	Neutral	• Se requiere ajuste renal de la dosis (sitagliptina, saxagliptina, alogliptina); se puede administrar con deterioro renal • No se requiere ajuste de la dosis para linagliptina	• En ensayos clínicos se ha comunicado pancreatitis, pero la causalidad no se ha establecido. Suspender si se sospecha pancreatitis • Dolor articular
Sulfonilureas (segunda generación)	Bajo	Alta	Sí	Aumento	Neutral	Neutral	Neutral	• Gliburida: no se recomienda • Glipizida y glimepirida: iniciar en forma conservadora para evitar hipoglucemia	• **Advertencia especial de la FDA** sobre mayor riesgo de mortalidad cardiovascular basada en estudios de una sulfonilurea más antigua (tolbutamida)

AR GLP-1, agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; **CAD**, cetacidosis diabética; **CV**, cardiovascular; **DMT2**, diabetes mellitus tipo 2; **iDPP-4**, inhibidores de dipeptil peptidasa 4; **ECVA**, enfermedad cardiovascular aterosclerótica; **EECV**, ensayo de evolución cardiovascular; **ERD**, enfermedad renal diabética; **EHNA**, esteato-hepatitis no alcohólica; **GI**, gastrointestinal; **IC**, insuficiencia cardiaca; **SC**, subcutánea; **iSGLT2**, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; **TFGe**, tasa de filtración glomerular estimada. *Coste/mes obtenido del Nomenclator de Diciembre 2021. **Para recomendaciones de dosis de fármacos específicos, consultar la información de prescripción del fabricante. †Aprobado por la FDA por beneficio sobre la enfermedad cardiovascular. ‡Aprobado por la FDA para la indicación por enfermedad renal crónica.

IMPORTANCIA DEL CONTROL GLUCÉMICO PARA EVITAR COMPLICACIONES

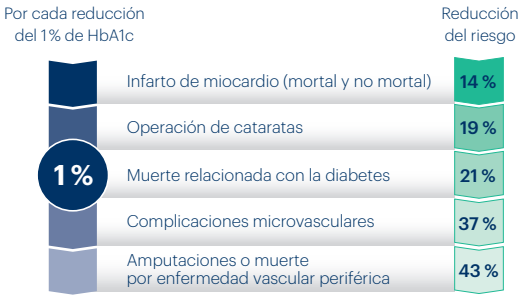
En DM2, **no se debe demorar la intensificación del tratamiento en aquellos pacientes que no cumplan con los objetivos terapéuticos**.

La reducción del 1 % de los niveles de HbA1c de un paciente diabético **supone una reducción relevante del riesgo de eventos cardiovasculares y de las complicaciones microvasculares**[5]. Además, se ha demostrado que, en general, **cada nueva clase de fármacos** distintos de la insulina **añadidos al tratamiento inicial con metformina disminuye la HbA1c entre un 0,7-1,0 %**[6].

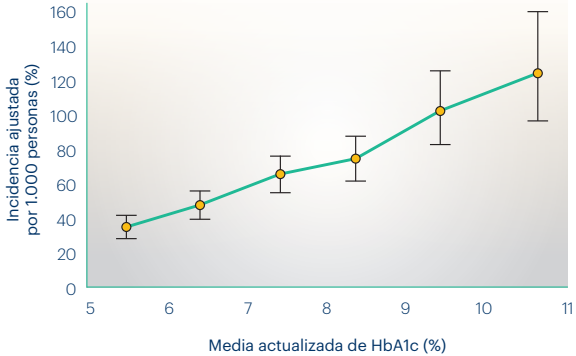
Análisis observacional del ensayo clínico United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 35

Reducción de complicaciones relacionadas con la diabetes por cada 1% de reducción de la HbA1c[6]

Según el estudio UKPDS 35 (observacional prospectivo)



Incidencia de complicaciones relacionadas con la diabetes según la HbA1c conseguida[6]



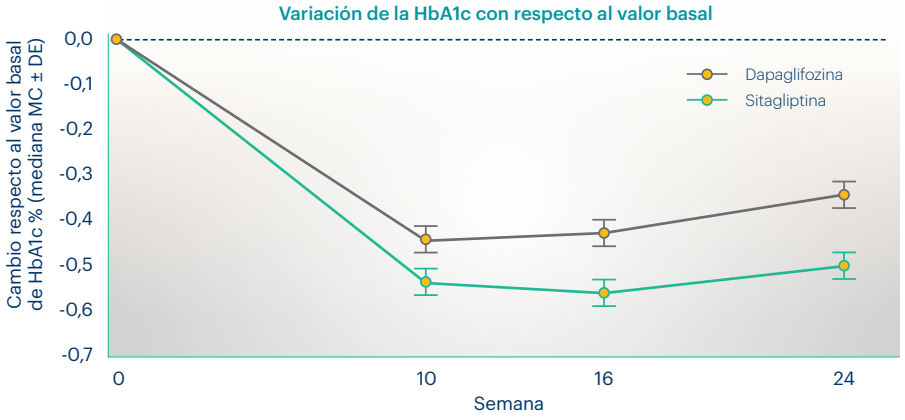
IMPORTANCIA DEL CONTROL GLUCÉMICO INTENSIVO EN EL PACIENTE CON COMPLICACIÓN RENAL

Los **iSGLT2** precisan de un **buen funcionalismo renal para conseguir un buen control metabólico**, por lo que en **pacientes con filtrado glomerular (FG) bajo los iDPP4 controlan mejor la HbA1c**[7]

Sitaglitptina y su combinación con metformina además ofrecen **seguridad en pacientes con insuficiencia renal, incluida la diálisis**[8,9]

Estudio Composit-R[7]

La eficacia hipoglucemiante de dapagliflozina depende de la función renal, y ésta se reduce en pacientes con TFG < 45 ml/min y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave según ficha técnica.[10]



DE: desviación estándar; **HbA_{1c}:** hemoglobina A_{1c}; **MC:** mínimos cuadrados

IMPORTANCIA DEL CONTROL GLUCÉMICO INTENSIVO EN EL PACIENTE CON COMPLICACIÓN CV

En el **paciente diabético** es necesario **reducir el riesgo microvascular y macrovascular**[11]

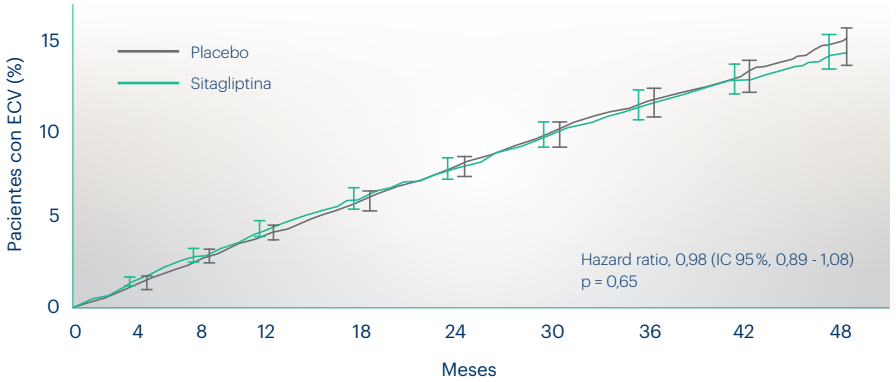
El **control glucémico intensivo temprano** del paciente diabético **ofrece a largo plazo reducciones persistentes en eventos microvasculares, eventos CV y mortalidad** gracias al fenómeno conocido como "efecto legado" de la terapia intensiva vs. la terapia convencional.[12,13]

Sitaglitptina y su combinación con metformina no aumentan el riesgo cardiovascular ni el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca.[14]

Estudio TECOS[14]

Objetivo principal: Tasa de eventos CV
(Compuesto de muerte CV, infarto de miocardio no mortal, Ictus u hospitalización por angina inestable)

La adición de un inhibidor de DPP-4 a metformina e inhibidor de SGLT2, mejora el control glucémico, y estas combinaciones son generalmente bien toleradas.[14]



CV: cardiovascular; **ECV:** evento cardiovascular; **HR:** hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza

SITAGLIPTINA Y SU COMBINACIÓN CON METFORMINA OFRECEN UN BUEN PERFIL DE SEGURIDAD EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL, CARDÍACA O HEPÁTICA[8,9,15]

Comparativa entre IDPP4

● Indicado ● Experiencia limitada ● No indicado

Indicaciones de los diferentes iDPP4 en poblaciones especiales										
	Sitagliptina[8,16]	€	Vildagliptina[17]	€	Saxagliptina[18]	€	Linagliptina[19]	€	Alogliptina[20]	€
Insuficiencia hepática										
Leve	●	52,03	●	N/A	●	52,02	●	55,75	●	44,76
Moderada	●	52,03	●	N/A	●	52,02	●	55,75	●	44,76
Grave	● ***	52,03	●	N/A	●	N/A	●	55,75	●	N/A
Insuficiencia renal										
Leve	●	52,03	●	65,04	●	52,02	●	55,75	●	44,76
Moderada	● *	27,97	● *	32,52	● *	27,97	●	55,75	● *	22,39
Grave	● *	13,99	● *	32,52	●	27,97	●	55,75	● *	11,19
Terminal	● *	13,99	● *	32,52	●	N/A	●	55,75	● *	11,19
Diálisis	● *	13,99	●	32,52	●	N/A	●	55,75	● *	11,19
Edad avanzada										
Edad avanzada	●	52,03	●	65,04	●	52,02	> 80 años	55,75	Funcional renal	
Seguridad cardiovascular										
Mortalidad CV	●	52,03	**Desconocida	N/A	●	52,02	●	55,75	●	44,76
Riesgo IC	●	52,03	**Desconocido	N/A	Alerta FDA	N/A	●	55,75	Alerta FDA	N/A

*Precisa ajuste de dosis. **No dispone de ensayo clínico de seguridad CV. ***Uso con precaución.

CV: cardiovascular; **FDA:** Food and Drug Administration; **IC:** insuficiencia cardiaca; **iDPP4:** inhibidores de la dipeptilpeptidasa.

Referencias

1. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021 Jan;44(Suppl 1):S125-S150. doi: 10.2337/dc21-S010. Erratum in: Diabetes Care. 2021 Sep;44(9):2183-2185. PMID: 33298421. **2.** Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Cedenilla M, Mauricio D. Prevalence and coprevalence of chronic comorbid conditions in patients with type 2 diabetes in Catalonia: a population-based cross-sectional study. BMJ Open. 2019 Oct 28;9(10):e031281. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031281. PMID: 31662386; PMCID: PMC6830642. **3.** American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes 2021; 44 (Suppl. 1):S73-S84. doi:10.2337/dc21-S006. **4.** American Diabetes Association. 12. Older adults: Standards of Medical Care in diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44(Suppl 1):S168–79. doi:10.2337/dc21-S012. **5.** Adaptado de American Diabetes Association. 9. Pharmacological Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2021; 44 (Suppl. 1):S111-S124. doi:10.2337/dc21-S009. **6.** Stratton I, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321:405-12. doi:10.1136/bmj.321.7258.405. **7.** Scott R, et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of sitagliptin compared with dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and mild renal insufficiency: The CompoSIT-R study. Diabetes Obes Metab. 2018 Dec;20(12):2876-2884. doi:10.1111/dom.13473. **8.** Tesavel®. Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información del Medicamento. Fecha de acceso: Nov 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tesavel-epar-product-information_es.pdf. **9.** Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, et al. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. Diabetes Care. 2013;36(5):1067-73. doi:10.2337/dc12-1365. **10.** Forxiga® Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información del Medicamento. Fecha de acceso: Nov 2021. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf. **11.** Cases A. Enfermedad macro y microvascular en la diabetes mellitus tipo 2 [Macro- and microvascular disease in type 2 diabetes mellitus]. Nefrologia. 2002;22(5):406-11. Spanish. PMID: 12497740. **12.** Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1565–1576. doi:10.1056/NEJMoa0806359. **13.** Barnett AH, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in triple oral therapy regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. Current Medical Research & Opinion 2015; 31(10):1919:1931. doi:10.1185/03007995.2015.1081589. **14.** Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(3):232-42. doi:10.1056/NEJMoa1501352. **15.** Fundación redGPS. Algoritmo de tratamiento de la DM2. Red GPS 2020. Fecha de acceso: Nov 2021. Disponible en: https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-2020/#algoritmo. **16.** Efficib®. Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información del Medicamento. Fecha de acceso: julio 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/efficib-epar-product-information_es.pdf. **17.** Galvus®. Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información del Medicamento. Fecha de acceso: Nov 2021. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf. **18.** Onglyza®. Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información del Medicamento. Fecha de acceso: Nov 2021. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf. **19.** Trajenta® Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información del Medicamento. Fecha de acceso: Nov 2021. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf. **20.** Vipidia®. Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información del Medicamento. Fecha de acceso: Nov 2021. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002182/WC500152271.pdf.