

# Diabetes y situaciones especiales

## Complicaciones crónicas



**Dr. Carlos Morillas**  
Unidad de referencia de diabetes  
Hospital Universitario Dr Peset

e-mail: [carlos.morillas@uv.es](mailto:carlos.morillas@uv.es)

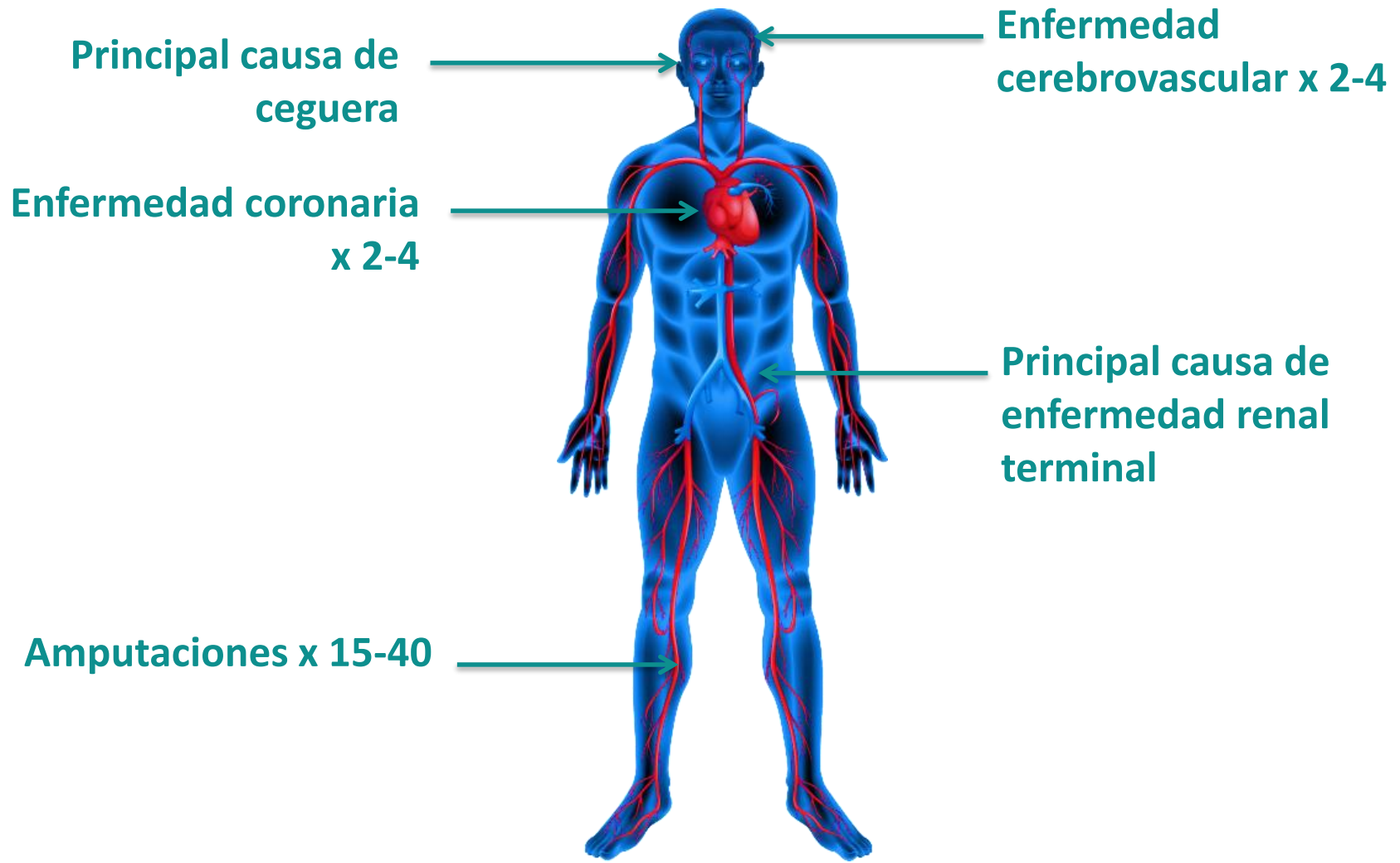


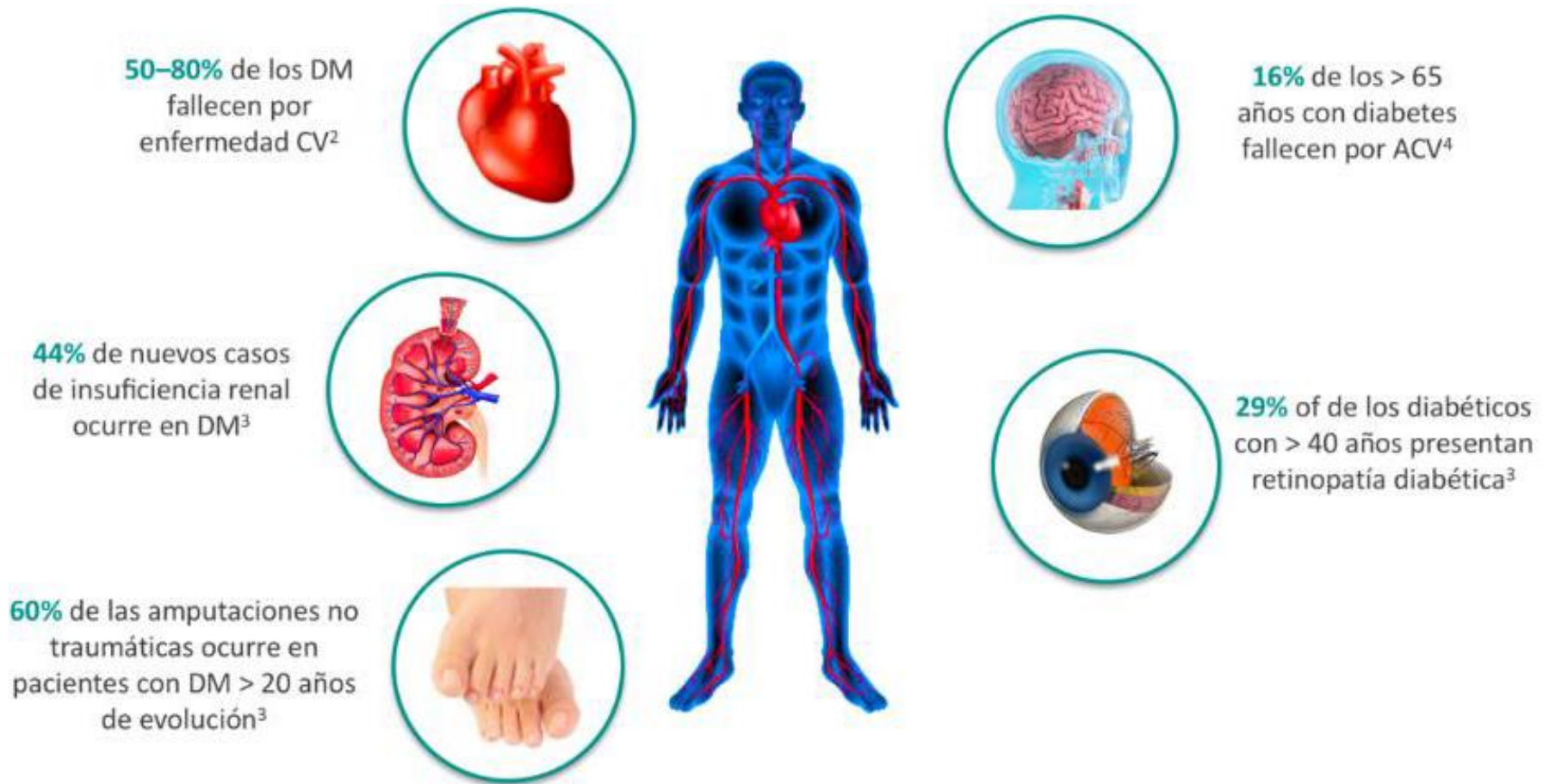
@61Morillas



SVN

# Complicaciones crónicas en diabetes

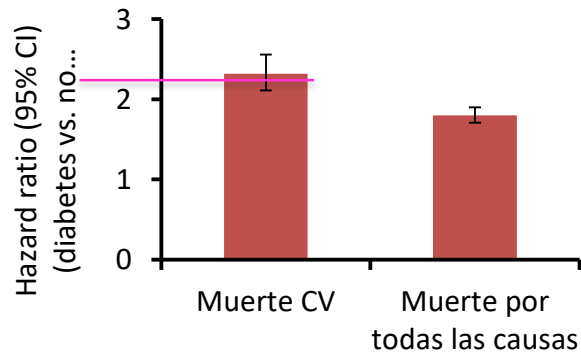




1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th edn. 2017. [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas) (acceso Feb 2018); 2. WHO. 10 Facts about Diabetes: [www.who.int/features/factfiles/diabetes/facts/en/index5.html](http://www.who.int/features/factfiles/diabetes/facts/en/index5.html) (accessed 22 Feb 2016); 3. Adapted from: CDC 2014 National Diabetes Fact Sheet: [www.cdc.gov/diabetes/pubs/statsreport14/national-diabetes-report-web.pdf](http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/statsreport14/national-diabetes-report-web.pdf) (accessed 22 Feb 2016); 4. American Heart Association. Statistical Fact Sheet. 2014 [www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@sop/@smd/documents/downloadable/ucm\\_462019.pdf](http://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@sop/@smd/documents/downloadable/ucm_462019.pdf) (accessed 22 Feb 2016)

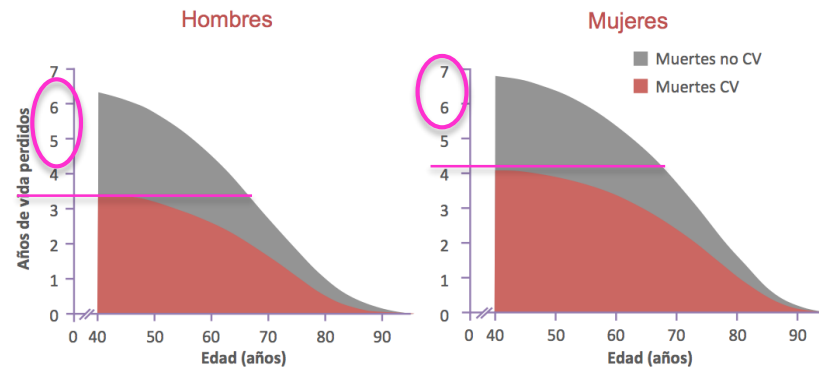
# Muerte CV y diabetes

Riesgo de mortalidad asociado a diabetes (n=820.900)



HR muerte CV 2,3

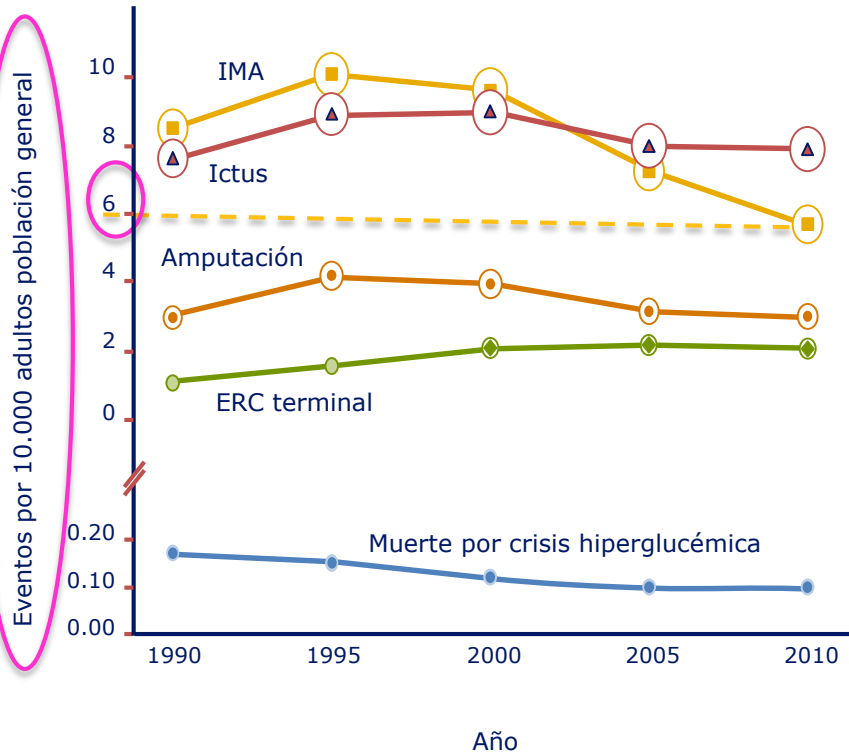
Años de vida perdidos en población con diabetes comparado con población sin diabetes



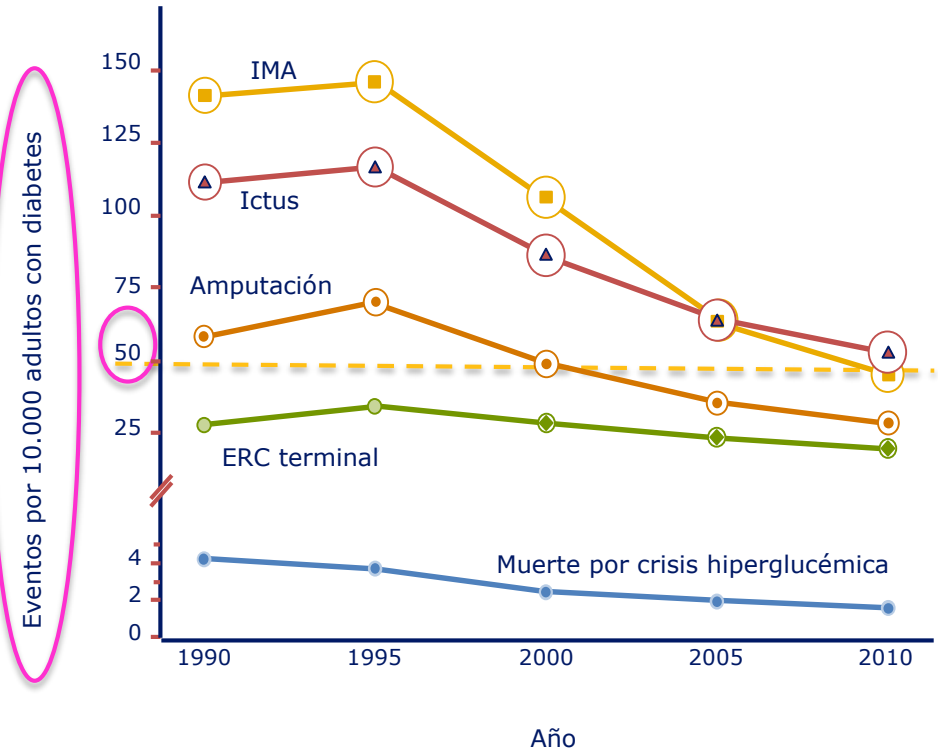
60% años de vida perdidos: por ECV

# Evolución de complicaciones CV en DM en USA (1990-2010)

Población con y sin diabetes



Población con diabetes



# Agenda

## 1. Complicaciones microvasculares

- ✓ Retinopatía diabética
- ✓ Nefropatía diabética
- ✓ Neuropatía diabética
- ✓ Pie diabético

## 2. Complicaciones macrovasculares

- ✓ Cardiopatía isquémica
- ✓ Enfermedad cerebrovascular
- ✓ Vasculopatía periférica
- ✓ Pie diabético

## 3. Control de los demás factores de riesgo CV

# Agenda

## 1. Complicaciones microvasculares

- ✓ Retinopatía diabética
- ✓ Nefropatía diabética
- ✓ Neuropatía diabética
- ✓ Pie diabético

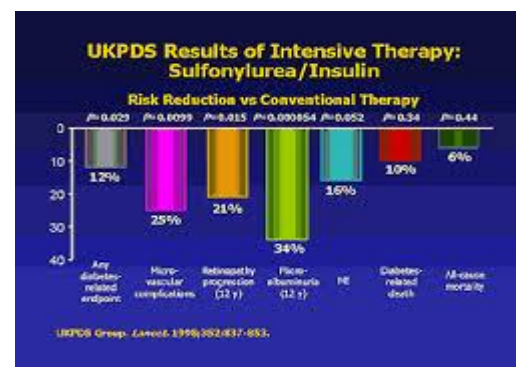
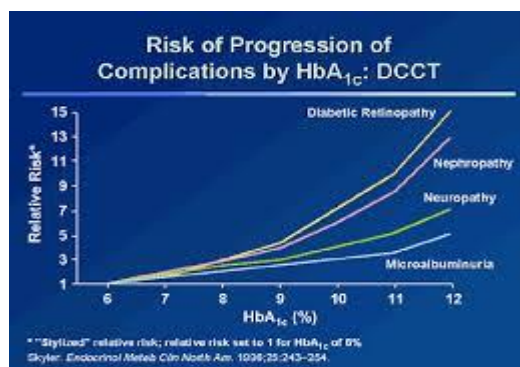
## 2. Complicaciones macrovasculares

- ✓ Cardiopatía isquémica
- ✓ Enfermedad cerebrovascular
- ✓ Vasculopatía periférica
- ✓ Pie diabético

## 3. Control de los demás factores de riesgo CV

# Complicaciones microvasculares

- Son las llamadas complicaciones “específicas de la diabetes”.
- Son: **nefropatía**, **retinopatía** y **neuropatía diabéticas**.
- La hiperglucemia crónica es el principal determinante del desarrollo y la progresión de la microangiopatía diabética.
- No obstante, también existe una predisposición genética.
- Estudios prospectivos aleatorizados demostraron que el control intensivo de la glucemia retrasa la aparición y la progresión tanto en DM1 (DCCT) como en DM2 (UKPDS)





# **Retinopatía diabética**

# Retinopatía diabética

- Es una complicación vascular muy específica de la diabetes 1 y 2.
- Su prevalencia está muy relacionada con la duración de la diabetes.
- Otros factores que aumentan el riesgo de retinopatía son la hiperglucemia crónica, la nefropatía y la HTA.
- Es la causa más frecuente de ceguera en personas de 20-75 años.
- Otras alteraciones oculares como el glaucoma o las cataratas se presentan antes y con mayor frecuencia en los enfermos con diabetes.

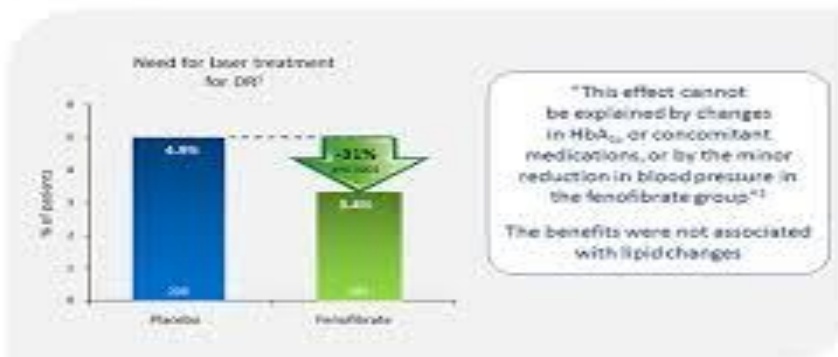


# Clasificación de la retinopatía

- Edema macular.
- Retinopatía diabética no proliferativa.
- Retinopatía diabética proliferativa.

# Evidencias en prevención de retinopatía diabética

- El control intensivo de la diabetes con objetivos próximos a la normoglucemia evita o retrasa la aparición de RD ( **UKPDS** en DM2 y **DCCT** en DM1).
- La reducción de la tensión arterial disminuye la progresión de RD (UKPDS), aunque los objetivos rigurosos (TAS<120 mmHg) no confieren un beneficio adicional (**ACCORD eye study group**).
- El embarazo puede agravar la RD en mujeres con DM1.



**Efecto beneficioso del fenofibrato para evitar la progresión de RD**

# Recomendaciones de despistaje de retinopatía diabética

- Exploración retiniana (midriática o en cámara no midriática) en todos los DM2 desde el momento del diagnóstico y a los DM1 a partir de los 5 años del debut de la diabetes.
- Los exámenes deben repetirse anualmente, pero si son normales pueden ser menos frecuentes (cada 2-3 años).
- En mujeres con diabetes preexistente que queden gestantes, debe realizarse FO en el primer trimestre y seguimiento durante el embarazo y el año posterior al parto.

# Tratamiento de la retinopatía diabética

- Los pacientes con cualquier grado de edema macular, RDNP grave o cualquier grado de RDP deben ser remitidos urgentemente a Oftalmología.
- La fotocoagulación laser se indica para reducir el riesgo de pérdida de visión en estos casos.
- El tratamiento con antifactor de crecimiento del endotelio vascular se indica para el edema macular diabético.
- La presencia de RD no es contraindicación para el tratamiento con AAS como protección cardiaca, ya que NO aumenta el riesgo de hemorragia retiniana.

# **Diagnóstico de nefropatía diabética**

# Nefropatía diabética

- Una de las complicaciones más graves de la DM. Principal causa de IRCT
- Afecta al 25-45 % de sujetos de ambos tipos de DM
- Prevalencia ND en España
  - DM1 23%**
  - DM2 35%**
- Riesgo relativo 25 veces superior con respecto a la población no diabética de presentar IRC
- Mortalidad : menos del 20 % de pacientes sobreviven 5 años tras iniciar la diálisis (enf cardiovasculares)



# Estadios de la enfermedad renal crónica en base al filtrado glomerular estimado (FGe)

| Estadio | Descripción                                       | Rango del FGe<br>(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) |
|---------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 1       | Daño renal con FGe normal                         | > 90                                           |
| 2       | Daño renal con FGe ligeramente disminuido         | 60-89                                          |
| 3a      | Disminución moderada del FGe con o sin daño renal | 45-59                                          |
| 3b      | Disminución moderada del FGe con o sin daño renal | 30-44                                          |
| 4       | Disminución grave del FGe con o sin daño renal    | 15-29                                          |
| 5       | Insuficiencia renal (IR) terminal                 | < 15                                           |

- Los estadios 1 y 2 se definen en base al FGe y la presencia de lesión renal por el análisis de orina, pruebas de diagnóstico por imagen o biopsia. Microalbuminuria 30-299 mg/g, macroalbuminuria > 300 mg/g.
- Los estadios 3-5 (FGe < 60) se definen, exclusivamente, en base al FGe.

# Criterios para el diagnóstico de LOD a nivel renal

- Elevación de creatinina sérica:
  - V  $\geq 1,3$ -1,5 mg/dl; M  $\geq 1,2$ -1,4 mg/dl
- Filtrado glomerular estimado (MDRD o CKD-EPI) o aclaramiento creatinina (Cockcroft-Gault)  $< 60$  ml/min.
- Microalbuminuria: 30-300 mg/24 h o cociente albúmina/creatinina  $> 30$  mg/g

# Valoración de la función renal

|                            | Cálculo directo                                                                                                                                                                                                                                   | Calculo indirecto (estimado)                                                                                                     |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Filtrado glomerular        | <p>Isótopos:<br/> <math>^{125}\text{I}</math>-Iotalamato, <math>^{99\text{m}}\text{Tc}</math>-DTPA</p> <p>Radiocontraste:<br/>                     Iohexol</p> <p>Filtrado Glomerular (FG)<br/>                     ml/min/1.73 m<sup>2</sup></p> | <p>Fórmulas:<br/>                     MDRD o CKD-EPI</p> <p>(FG estimado)<br/>                     ml/min/1.73 m<sup>2</sup></p> |
| Aclaramiento de creatinina | <p>Cálculo con orina de 24 horas</p> <p>Aclaramiento de Creatinina<br/>                     ml/min</p>                                                                                                                                            | <p>Fórmula de Cockcroft-Gault</p> <p>(Acl. Creat estimado)<br/>                     ml/min</p>                                   |

# Fórmulas derivadas de la creatinina para la estimación de la función renal

## Cockcroft-Gault

Aclar. creatinina estimado  
(mL/min)

$$= \frac{[140 - \text{Edad (años)}] \times \text{Peso (Kg)}}{[72 \times \text{Cr (mg/dL)}]}$$

(x 0.85 mujeres)

## MDRD-4 (abreviada)

Filtrado glomerular estimado (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)=

$$186 \times \text{Cr}^{-1.154} \times \text{edad}^{-0.203} \times (0.742 \text{ si mujer y/o } 1.210 \text{ si afroamericano})$$

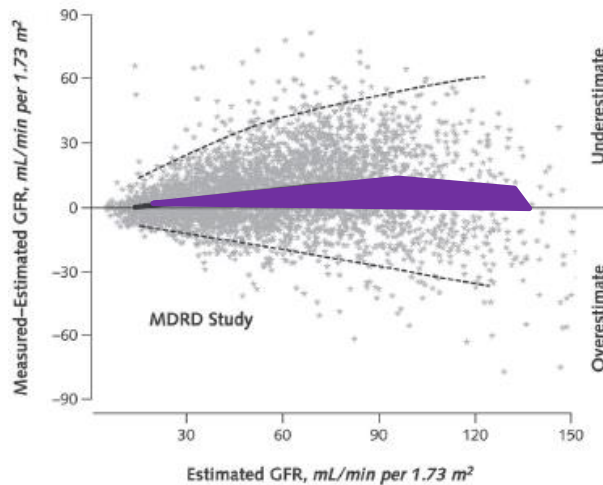
## CKD-EPI

FG estimado  
(mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)=

| Raza blanca u otra |              | Creat                                                             |
|--------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------|
| Mujeres            | ≤ 62 (≤ 0,7) | GFR = 144 x (Scr/0,7) <sup>-0,329</sup> x (0,993) <sup>Edad</sup> |
|                    | ≤ 62 (≤ 0,7) | GFR = 144 x (Scr/0,7) <sup>-1,209</sup> x (0,993) <sup>Edad</sup> |
| Varones            | ≤ 80 (≤ 0,9) | GFR = 141 x (Scr/0,9) <sup>-0,411</sup> x (0,993) <sup>Edad</sup> |
|                    | ≤ 80 (≤ 0,9) | GFR = 141 x (Scr/0,9) <sup>-1,209</sup> x (0,993) <sup>Edad</sup> |

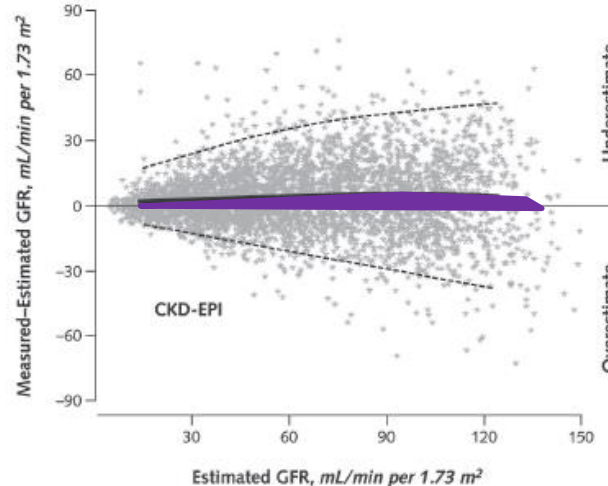
# Comparación entre el FG estimado (MDRD, CKD-EPI) y medido vs ClCreat estimado (Cockcroft-Gault)

**MDRD: sesgo (infraestimación) entre el 5-12 % del FG**



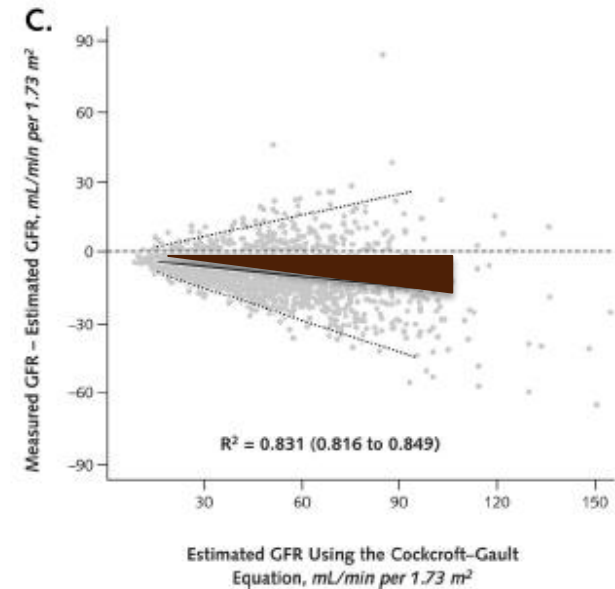
Creatinina estandarizada IDMS  
Infraestima 10.6% (en FG > 60)

**CKD-EPI: sesgo menor del 5 % en todos los tramos de FG**



Creatinina estandarizada IDMS  
Infraestima 3.5 % (en FG > 60)

**Cockcroft-Gault  
Sobrestima 10-15 %**



No usa creatinina estandarizada  
Sobrestima FG en 11.4 %

El área morada supone el sesgo de infraestimación  
El área marrón supone el sesgo de sobreestimación

Levey AS et al. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-612  
Stevens LA et al. *NEJM* 2006; 354: 2473-83  
Levey AS et al. *Ann Intern Med*. 2006;145:247-254.

## The Cockcroft-Gault: A Better Predictor of Renal Function in an Overweight and Obese Diabetic Population

Iefke Drion<sup>a</sup> Hanneke Joosten<sup>a,b</sup> Liane Santing<sup>a</sup> Susan J.J. Logtenberg<sup>a,c</sup>  
Klaas H. Groenier<sup>a,d</sup> Aloysius G. Lieveer<sup>a</sup> Nanne Kleefstra<sup>a,b,f</sup> Henk J.G. Bilo<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Diabetes Centre, Isala Clinics, Zwolle,

<sup>b</sup> Department of Internal Medicine, University Medical Center Groningen, Groningen,

<sup>c</sup> Department of Internal Medicine, Isala Clinics, Zwolle,

<sup>d</sup> Department of General Practice, University Medical Center Groningen, Groningen,

<sup>e</sup> Department of Internal Medicine, Maxima Medical Center Eindhoven, Eindhoven,

<sup>f</sup> Langerhans Medical Research Group, the Netherlands

The observation in our study, that the CG equation had the least bias in overweight and obese subjects, is supported by

**Table 4.** Precision and accuracy for eGFR prediction equations and CG per BMI category

|                                               |                           | CG, ml/min | MDRD, ml/min/1.73 m <sup>2</sup> | MDRD-BSA, ml/min | CKD-EPI, ml/min/1.73 m <sup>2</sup> | CKD-EPI-BSA, ml/min |
|-----------------------------------------------|---------------------------|------------|----------------------------------|------------------|-------------------------------------|---------------------|
| BMI < 25 kg/m <sup>2</sup><br>(normal weight) | precision <sup>a</sup>    | 25.5       | 28.3                             | 25.9             | 28.0                                | 24.9                |
|                                               | accuracy <sup>b</sup> 30% | 70.4       | 63.3                             | 72.0             | 67.1                                | 67.1                |
|                                               | accuracy 50%              | 95.1       | 94.7                             | 96.3             | 95.1                                | 95.1                |
| BMI 25–29.9 kg/m <sup>2</sup><br>(overweight) | precision                 | 24.9       | 28.4                             | 25.2             | 26.9                                | 24.3                |
|                                               | accuracy 30%              | 76.9       | 45.8                             | 67.5             | 51.9                                | 51.9                |
|                                               | accuracy 50%              | 96.9       | 92.5                             | 97.3             | 94.2                                | 94.2                |
| BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup><br>(obese)         | precision                 | 38.0       | 36.2                             | 34.8             | 37.7                                | 33.0                |
|                                               | accuracy 30%              | 76.8       | 34.0                             | 58.5             | 37.3                                | 37.3                |
|                                               | accuracy 50%              | 90.5       | 82.0                             | 94.4             | 85.3                                | 85.3                |

<sup>a</sup> Defined as 1 SD of the bias (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

<sup>b</sup> Defined as percentage of GFR estimation within ± 30 and ± 50% range of respective creatinine clearance measurements.

BMI = Body mass index; BSA = body surface area; CG = Cockcroft-Gault equation; eGFR = estimated glomerular filtration rate;

CKD-EPI = chronic kidney disease epidemiology collaboration equation; CKD-EPI-BSA = CKD-EPI corrected for body surface area;

MDRD = Modification of Diet in Renal Disease (4-variable MDRD used in this study); MDRD-BSA = MDRD corrected for body surface area.

# Enfermedad renal oculta

- Disminución del FG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con cifras de creatinina normales (1,2 mg/dl para mujeres y 1,3 mg/dl para varones)

# **Detección y tratamiento de nefropatía diabética**



# Recomendaciones de detección y tratamiento de la nefropatía diabética

- Utilizar IECA o ARA II para el tratamiento de pacientes con DM y micro o macroalbuminuria.
- Controlar en estos casos la creatinina y el potasio séricos.
- Cuando el FG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, evaluar y tratar posibles complicaciones de ERC (ajustar dosis de fármacos, controlar FG cada 3-6 meses, controlar electrolitos, calcio, fósforo, PTH, Hb, vit D)

# Criterios de remisión a Nefrología

- Valorar FG, velocidad de progresión, albuminuria, comorbilidad, signos de alarma:
  - Hematuria no urológica + proteinuria
  - Deterioro del FGe  $>25\%$  en 1 mes (descartados factores exógenos: diarrea, vómitos, depleción por diuréticos en tratamiento con IECAs o ARA II).
- **FGe  $< 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>** (excepto si  $> 80$  años sin progresión renal, albuminuria  $< 300$  mg/g, sin signos de alarma y sin planteamiento de tto sustitutivo renal).
- **Albuminuria: Cociente Alb/creat  $> 300$  mg/g.**

# Estratificación de la enfermedad renal según KDGO - 2012

Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria: KDIGO 2012

|                                                                       |     |                         |       | Categorías por albuminuria, descripción e intervalo |                             |                            |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------|-------|-----------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
|                                                                       |     |                         |       | A1                                                  | A2                          | A3                         |
|                                                                       |     |                         |       | Normal o aumento leve                               | Aumento moderado            | Aumento grave              |
|                                                                       |     |                         |       | < 30 mg/g<br>< 30 mg/mmol                           | 20-299 mg/g<br>3-29 mg/mmol | ≥ 300 mg/g<br>≥ 30 mg/mmol |
| Categorías por FGe, descripción y rango (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | G1  | Norma 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  |                                                     |                             |                            |

# **Dieta en la ERC**

# Proteínas: Evidencias en ERC (ADA 2014)

- La proporción de proteínas de la dieta 15-20% no debe disminuirse si la función renal es normal.
- Si microalbuminuria o ERC estadio 3 reducir a 0.8-1g/kg/día
- Si FGe < 30 ml/min/m<sup>2</sup> reducir ingesta proteica a 0.8g/kg/día

Reduction of protein intake to 0.8–1.0 g/kg body wt per day in individuals with diabetes and the earlier stages of CKD and to 0.8 g/kg body wt per day in the later stages of CKD may improve measures of renal function (urine albumin excretion rate, GFR) and is recommended. (C)

# Recomendaciones clásicas

Abstinencia  
Tabaco



Ejercicio físico  
acorde



Control  
sobrepeso



Dieta  
Hiposodica



Prevención  
S. Metabólico y  
dislipemia



## Recomendaciones Específicas para la ERC

Restricción proteica

Proteínas  
animales



Lácteos

Valorar  
suplementos de

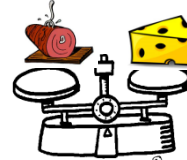
Vitamina B  
Vitamina C  
Ác Fólico  
Hierro



Advertir sobre  
alimentos ricos en K,  
Vigilar toma IECA/ARA



Ajustes adicionales  
para fósforo y calcio



Ajustar ingesta líquida  
al manejo renal  
individual



# **Hipoglucemiantes en ERC**

# Uso de fármacos hipoglucemiantes en pacientes con ERC (I)

## Metformina

- Se debe tener en cuenta el valor del FG y no las cifras de creatinina para establecer la seguridad de su uso.
- **Ficha técnica de metformina:** contraindicada en pacientes con  $FG < 30$  debido al riesgo de acidosis láctica.
- **NICE y diversas guías** de práctica clínica actuales (SED) recomiendan:
  - **Contraindicada con  $FG < 30$**  (estadios 4 y 5).
  - Usar con **precaución con  $FG 30-45$**  (estadio 3b).
  - Sin restricciones con  $FG > 45$  (estadio 3a).



# Uso de fármacos hipoglucemiantes en pacientes con ERC (II)

- **Sulfonilureas:** la eliminación renal contraindica su uso en la ERC (estadios 3-5) debido al riesgo de hipoglucemia en sulfonilureas de primera generación y glibenclamida.
  - **Glimepirida:** puede usarse a dosis menores en sujetos con ERC. No usar con FGe < 30.
  - **Gliclazida y glipizida:** eliminación renal y hepática, pero con metabolitos inactivos. No precisan ajuste de dosis con FGe > 30, pero sí control cuidadoso. No recomendados en fases más avanzadas (ficha técnica).
- **Repaglinida:** no requiere ajustes en pacientes con ERC, pero usar con prudencia.

# Uso de fármacos hipoglucemiantes en pacientes con ERC (III)

- **Pioglitazona:**

- Uso permitido sin requerir ajuste de dosis (metabolismo hepático) en pacientes con ERC.

Sin embargo:

- Por la retención de líquidos puede ocasionar edemas e insuficiencia cardíaca, situaciones a las que los pacientes con ERC están expuestos con más frecuencia.
- Riesgo de fractura: puede aumentar más en pacientes con enfermedad ósea debido a la ERC.  
Estos riesgos deben valorarse a la hora de iniciar o mantener el tratamiento con pioglitazona.

- **Inhibidores alfa glucosidasa:** tienen eliminación renal y están contraindicados con FGe <30 (**acarbosa**) o FGe <60 (**miglitol**).

# Uso de fármacos hipoglucemiantes en pacientes con ERC (IV)

- **Inhibidores de la DPP-4:**

La aprobación para su uso en pacientes con distintos grados de ERC ha ido evolucionando con la aparición de nuevos estudios y debe individualizarse para cada fármaco.

## **Actualmente:**

- Con FG < 50: reducir el 50% la dosis de **sitagliptina**, **vildagliptina** y **saxagliptina** (reducir la dosis de sitagliptina al 25% con FG < 30).
- **Linagliptina:** se elimina sin metabolizar con las heces, se puede usar sin restricciones en cualquier estadio de IR y sin modificación de dosis.

# Uso de fármacos hipoglucemiantes en pacientes con ERC (V)

- **Análogos de GLP-1 de acción larga** (dulaglutida y liraglutida):
  - Se pueden usar con FG > 30
  - Liraglutide puede usarse hasta FGe de 15 ml/min
- **Exenatida** de acción corta (2 inyecciones/día) **y Lixisenatida**
  - FG entre 30 y 50: usar con prudencia y aumentar la dosis con precaución.
  - FG < 30: no usar.
- **Exenatida de acción prolongada:** no recomiendan utilizar en IR moderada-grave (no en FGe < 50).

# Ajuste IDPP4 según FG

| FG                                      | >60         | 45-59        | 30-44        | 15-29        | < 15           |
|-----------------------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|----------------|
| <u>Sitagliptina</u><br>(ajustar dosis)  | 100<br>mg/d | 50<br>mg/d   | 50 mg/d      | 25 mg/d      | 25<br>mg/d     |
| <u>Alogliptina</u><br>(ajustar dosis)   | 25<br>mg/d  | 12.5<br>mg/d | 12.5<br>mg/d | 6.25<br>mg/d | 6.25<br>mg/d   |
| <u>Vildagliptina</u><br>(ajustar dosis) | 100<br>mg/d | 50<br>mg/d   | 50 mg/d      | 50 mg/d      | 50<br>mg/d     |
| <u>Saxagliptina</u><br>(ajustar dosis)  | 5 mg/d      | 5 mg/d       | 2,5<br>mg/d  | 2,5<br>mg/d  | No<br>indicada |
| <u>Linagliptina</u>                     | 5 mg/d      | 5 mg/d       | 5 mg/d       | 5 mg/d       | 5 mg/d         |

# Uso aprobado de iDPP4 en diferentes subpoblaciones

| Molécula             | Insuficiencia renal           |                                 |                           | Insuficiencia hepática           |                   |
|----------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------|----------------------------------|-------------------|
|                      | Leve<br>CrCl $\geq$ 50 ml/min | Moderada<br>CrCl 30 - 50 ml/min | Grave<br>CrCl < 30 ml/min | Leve/Moderada                    | Severa            |
| <b>Sitagliptina</b>  | √                             | ½ dosis (USA y EU)              | ¼ dosis (USA) y EU        | √                                | No recomendada    |
| <b>Vildagliptina</b> | √                             | 1/2 dosis (no USA)              | 1/2 dosis (no USA)        | No recomendada                   | No recomendada    |
| <b>Saxagliptina</b>  | √                             | ½ dosis (USA y EU)              | ½ dosis (USA y EU)        | √ (Moderado: uso con precaución) | No recomendado    |
| <b>Alogliptina</b>   | √                             | ½ dosis                         | ¼ dosis                   | √                                | No recomendado    |
| <b>Linagliptina</b>  | √                             | √                               | √                         | √                                | √ (escasos datos) |

# AR-GLP1 en la ERC

|                         | ERC leve<br>ClCr 50-80 mL/min | ERC moderada ClCr<br>30-50 ml/min                    | ERC grave<br>ClCr < 30 mL/min |
|-------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Exenatida</b>        | Sí                            | EMA y FDA<br>Mitad de dosis (5 mcg/2/día)            | No                            |
| <b>Liraglutida</b>      | Sí                            |                                                      | Sí entre 15 y 30 ml/min       |
| <b>Exenatide-LAR</b>    | Sí                            | Experiencia clínica limitada; no se aconseja su uso. | No                            |
| <b>Lixisenatide</b>     | Sí                            | Precaución (experiencia clínica limitada)            | No                            |
| <b>Sema/Dulaglutide</b> | Sí                            |                                                      | Sí entre 15 y 30 ml/min       |

# Uso de fármacos hipoglucemiantes en pacientes con ERC (VI)

## **Insulina:**

- Requerirá ajustes de dosis con la disminución progresiva del FG (en general a partir de  $FG < 50$ ).
- No hay recomendaciones acerca del uso de insulina humana frente a análogos (posible ventaja de los análogos debido al menor riesgo de presentar hipoglucemia).



# Uso de antidiabéticos en la ERC

| FGe/Fármacos                                                      | 45-59    | 30-44                                       | 15-29                  | < 15                   |
|-------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------|------------------------|------------------------|
| Insulina                                                          | Sí       | Sí                                          | Sí (reducir dosis 25%) | Sí (reducir dosis 50%) |
| Metformina                                                        | Sí       | Sí, valorar indicación<br>(50% de la dosis) | No                     | No                     |
| Glinidas (Repaglinida)                                            | Sí       | Sí                                          | Sí (ajustar dosis)     | Sí (ajustar dosis)     |
| Glitazonas (pioglitazona)                                         | Sí       | Sí                                          | Sí                     | Sí                     |
| Sulfonilureas<br>(gliclazida, glimepirida)<br>evitar glibencamida | Sí       | Sí (reducir dosis)                          | No                     | No                     |
| Inhibidores $\alpha$ glucosidasa<br>acarbosea<br>miglitol         | Sí<br>Sí | Sí<br>No                                    | No<br>No               | No<br>No               |
| Agonistas GLP-1<br>dulaglutida<br>liraglutida                     | Sí<br>Sí | Sí<br>Sí                                    | Sí<br>Sí               | No<br>No               |

## Uso de antidiabéticos en la ERC

| FGe/Fármacos                      |                           | >60       | 45-59                                       | 30-44     | 15-29     | < 15 |
|-----------------------------------|---------------------------|-----------|---------------------------------------------|-----------|-----------|------|
| <b>Inhibidores SGLT2</b>          |                           |           | <b>No indicados en &gt; 85 años</b>         |           |           |      |
|                                   | Dapagliflozina            | No ajuste | No iniciar.<br>Si FG< 60 en tto, 10 mg/día  | No        | No        | No   |
|                                   | Empagliflozina            | No ajuste | No iniciar.<br>Si FG< 60 en tto, 10 mg/día  | No        | No        | No   |
|                                   | Canagliflozina            | No ajuste | No iniciar.<br>Si FG< 60 en tto, 100 mg/día | No        | No        | No   |
| <b>Análogos del receptor GLP1</b> |                           |           |                                             |           |           |      |
|                                   | Exenatida<br>Lisexenatida | No ajuste | Ajuste                                      | Ajuste    | No        | No   |
|                                   | Exenatida Lar             | No ajuste | No                                          | No        | No        | No   |
|                                   | Liraglutida               | No ajuste | No ajuste                                   | No ajuste | No ajuste | No   |
|                                   | Dulaglutida               | No ajuste | No ajuste                                   | No ajuste | No ajuste | No   |

# Ajuste AD según FG

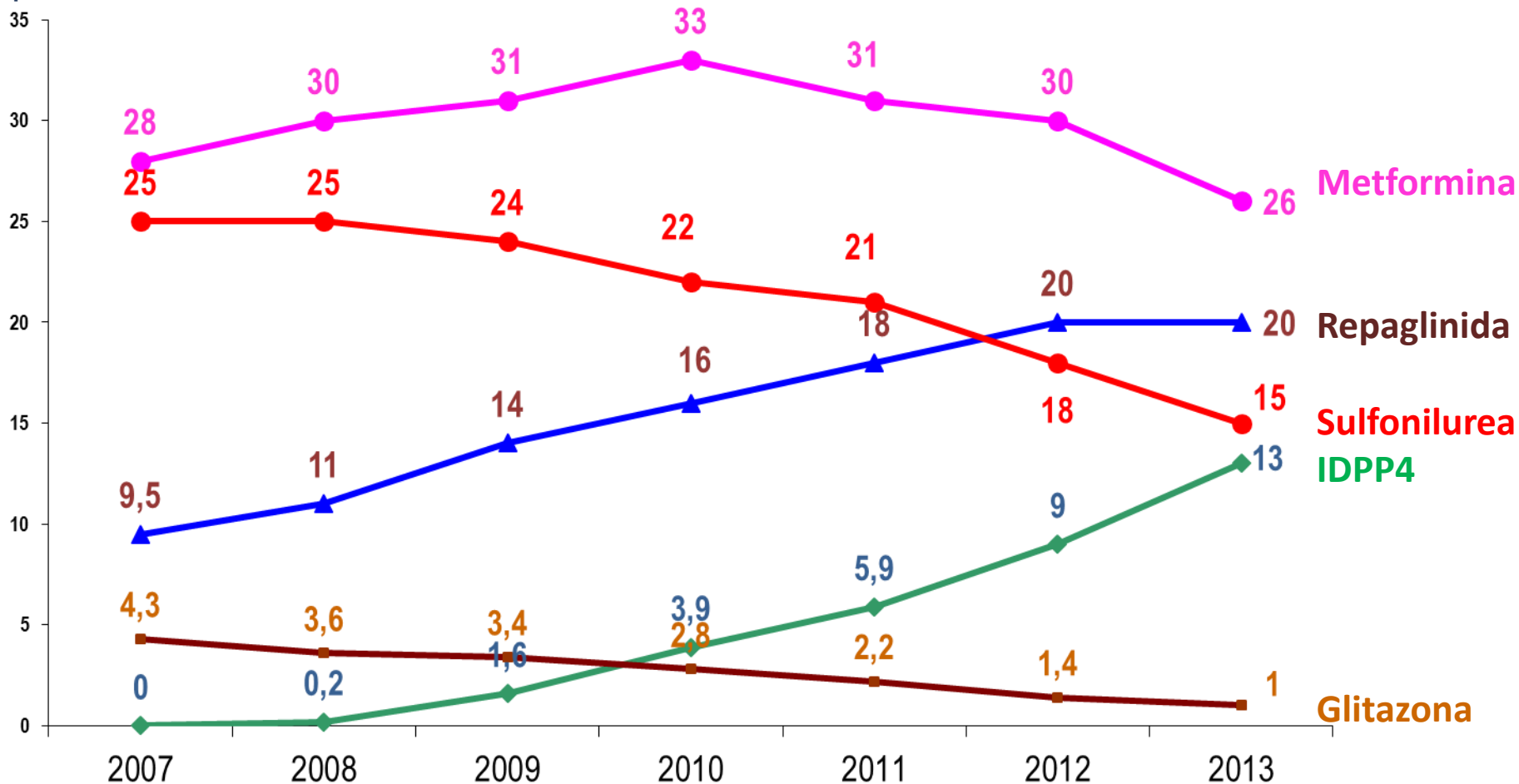
| FGe/Fármacos | ≥60 | 45-59 | 30-44                                   | 15-29 | < 15 |
|--------------|-----|-------|-----------------------------------------|-------|------|
| Metformina   |     |       | Valorar indicación<br>(50% de la dosis) | No    | No   |

| FGe/Fármacos            | ≥ 60 | 45-59                                      | 30-44 | 15-29 | < 15 |
|-------------------------|------|--------------------------------------------|-------|-------|------|
| <b>Inhib SGLT2</b>      |      |                                            |       |       |      |
| Dapagliflozina          |      | No iniciar. Mantener Dapa 10 mg            | No    | No    | No   |
| Empagliflozina          |      | No iniciar.<br>Si FG< 60 en tto, 10 mg/día | No    | No    | No   |
| Canagliflozina          |      | Si FG< 60 en tto, 100 mg/día               | No    | No    | No   |
| <b>Agonistas r GLP1</b> |      |                                            |       |       |      |
| Lira/dulaglutida        |      |                                            |       |       | No   |

Clinical Practice Guideline on management of diabetes and CKD. Nephrol Dial Transplant (2015) 30: ii1–ii142  
 Martínez-Castelao A, Gorriz JL, Sola E, Morillas JL, et al. Nefrología 2012;32(4):419-26  
 Abe M. Current drug metabolism. 2011;12(1):57-69.

# ADOs en pacientes con ERC grave (FG<30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) en Cataluña

%  
pacientes



**Figura 1. Algorisme del tractament farmacològic hipoglucemiant de la DM2**



# Pautas para el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2

Dirección General de Asistencia Sanitaria  
Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

31 de julio de 2017

## Expertos clínicos

Javier Ena Muñoz, Sociedad Española de Medicina Interna

Vicente Gasull Molinera, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria

Juan Gorbés Borrás, Sociedad Valenciana de Endocrinología, Diabetes y Nutrición

Asunción Iturralde Llore, Sociedad Española de Medicina General

Roberto Izquierdo Maria, Sociedad Valenciana de Farmacéuticos de Atención Primaria

Carlos Morillas Ariño, Sociedad Valenciana de Endocrinología, Diabetes y Nutrición

Jorge Navarro Pérez, Sociedad Valenciana de Medicina Familiar y Comunitaria

Francisco José Pomares Gómez, Plan para la Asistencia Integral al Paciente Diabético en la Comunidad Valenciana

Edelmiro Sebastián Arrando, Federación de Asociaciones de Inspección de Servicios Sanitarios

## Monoterapia

### Metformina

|                               |                  |
|-------------------------------|------------------|
| Eficacia (reducción de HbA1c) | ALTA             |
| Riesgo de hipoglucemia        | BAJO             |
| Efecto sobre el peso          | NEUTRO / PÉRDIDA |

## Doble terapia

### Metformina +

|                               | Sulfonilurea | ISGLT2     | IDPP4      | Glitazonas | Ar GLP1 | Insulina |
|-------------------------------|--------------|------------|------------|------------|---------|----------|
| Eficacia (reducción de HbA1c) | ALTA         | INTERMEDIA | INTERMEDIA | ALTA       | ALTA    | ALTA     |
| Riesgo de hipoglucemia        | MODERADO     | BAJO       | BAJO       | BAJO       | BAJO    | ALTO     |
| Efecto sobre el peso          | AUMENTO      | PÉRDIDA    | NEUTRO     | AUMENTO    | PÉRDIDA | AUMENTO  |

## Triple terapia

### Metformina +

| Sulfonilurea + | ISGLT2 +     | IDPP4 +      | Glitazonas + | Ar GLP1 +    | Insulina + |
|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|------------|
| Glitazonas     | Sulfonilurea | Sulfonilurea | Sulfonilurea | Sulfonilurea | Glitazonas |
| o IDPP4        | o Glitazonas | o Glitazonas | o IDPP4      | o Glitazonas | o IDPP4    |
| o Ar GLP1      | o IDPP4      | o ISGLT2     | o Ar GLP1    | o ISGLT2     | o Ar GLP1  |
| o ISGLT2       | o Ar GLP1    | o Insulina   | o ISGLT2     | o Insulina   | o ISGLT2   |
| o Insulina     | Insulina     |              | o Insulina   |              |            |

# **Neuropatía diabética**



# Neuropatía diabética

- Las neuropatías diabéticas son heterogéneas y sus manifestaciones clínicas son diversas.
- Pueden ser focales (mononeuropatías oculomotoras) o difusas.
- Las más comunes son la polineuropatía simétrica distal (PSD) y la neuropatía autonómica.
- Se estima una prevalencia de neuropatía diabética en el 20% de los pacientes.
- Está en relación con la hiperglucemia crónica.
- En todos los pacientes se deben realizar pruebas de detección de PSD de forma anual

# Exploración física para el diagnóstico de polineuropatía

- Sensación de pinchazo.
- Percepción de vibración (diapasón de 128 Hz)
- Sensación de presión con monofilamento de 10 g en la cara distal plantar de ambos dedos gordos del pie y en las articulaciones metatarsofalángicas.
- Reflejos aquíleos.
- La combinación de más de una prueba detecta la PSD con una sensibilidad > 87%.
- La falta de percepción del monofilamento y una percepción disminuida a la vibración predice la aparición de úlceras en los pies.



|                        | DERECHA             |                      | IZQUIERDA           |                      |
|------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| Evaluación             | Normal<br>(0 punto) | Anormal<br>(1 punto) | Normal<br>(0 punto) | Anormal<br>(1 punto) |
| Dolor                  |                     |                      |                     |                      |
| Vibratoria             |                     |                      |                     |                      |
| Temperatura            |                     |                      |                     |                      |
| Monofilamento          |                     |                      |                     |                      |
| Reflejos               |                     |                      |                     |                      |
| Atrofia                |                     |                      |                     |                      |
| TOTAL .....            |                     | GRADO .....          |                     |                      |
| 3-5 puntos             |                     | LEVE                 |                     |                      |
| 6-8 puntos             |                     | MODERADO             |                     |                      |
| 9-12 puntos            |                     | GRAVE                |                     |                      |
| Electromiografía (EMG) |                     |                      |                     |                      |

**Índice de alteraciones neurológicas (NDS)**

# Tratamiento de la polineuropatía

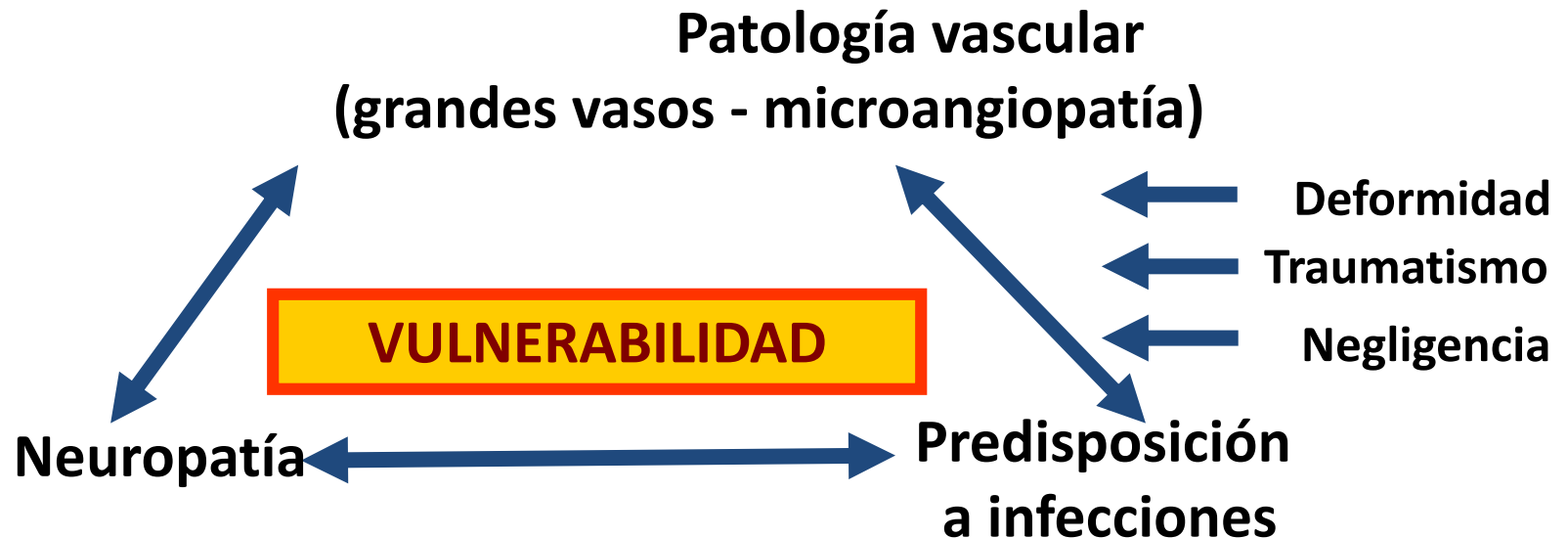
- Estudios observacionales sugieren que los síntomas mejoran no sólo con el **control glucémico**, sino evitando fluctuaciones extremas.
- Tratamiento orientado a la patogenia: **ácido  $\alpha$ -lipoico** a dosis 600 mg/día.
- Tratamiento farmacológico de los síntomas dolorosos:
  - **Crema de capsaicina** (4 veces al día) si predominan disestesias
  - Analgésicos simples u opioides (paracetamol, tramadol, oxicodona...)
  - Anticonvulsivantes: **Pregabalina** (300-600 mg/día) y **Gabapentina** (600-3600 mg/día)
  - Antidepresivos
    - ✓ Tricíclicos: **Amitriptilina** (25-150 mg/día), el más estudiado. Efectos adversos colinérgicos. Ojo arritmias.
    - ✓ Inh recaptación de serotonina: **Duloxetina** (60-120 mg/día): contraindicada si glaucoma ángulo estrecho. **Venlafaxina** (75/150 mg/día).

# Síntomas y tratamiento de la neuropatía autonómica

- **Cardiaca:** la más estudiada y factor de riesgo de ECV.
  - Taquicardia en reposo ( $>100$  lpm).
  - Ortostasis (caída de TAS  $> 20$  mmHg al ponerse de pie).
- **Gastrointestinal:**
  - Gastroparesia (procinéticos como metoclopramida o eritromicina).
  - Estreñimiento, diarrea, incontinencia fecal.
- **Genitourinaria:**
  - Disfunción eréctil (inh fosfodiesterasa tipo 5).
  - Vejiga neurógena (con frecuentes ITUs).

**Pie diabético**

# Fisiopatología del pie diabético



# Úlceras en pie diabético

## Neuropática

Pulsos palpables  
Indolora  
Sobre zonas de presión  
Tejido calloso  
Aumento de flujo sanguíneo



## Neuroisquémica

Ausencia de pulsos  
Dolorosa  
Localización inespecífica  
Mínimo tejido de granulación  
Disminución del flujo



# Recomendaciones del cuidado de los pies

- Exploración anual en todos los pacientes diabéticos, evaluando pulsos pedios y pruebas de diagnóstico de PSD.
- Considerar realización de **índice tobillo-brazo**, (muchos pacientes con EAP son asintomáticos). Se recomienda en todos los diabéticos > 50 años y en los < 50 años con otros FRCV (tabaco, HTA, dislipemia o duración diabetes > 10 años)
  - ITB: presión sanguínea sistólica del tobillo/brazo mediante eco-doppler:
    - ✓ <0,5: enf vascular grave, afectación multisegmentaria
    - ✓ 0,5-0,8: enf vascular moderada, afectación segmentaria
    - ✓ <0,9: sospecha enf vascular
    - ✓ >0,9 y < 1,3 normal
    - ✓ >1,3 no valorable (calcificación)
- Los pacientes con claudicación importante o ITB +, deben ser derivados para una exploración vascular más completa.



# Diabetes

Prevención 1ª

Prevención 2ª

Prevención 3ª

Neuropatía

Infección

Vasculopatía

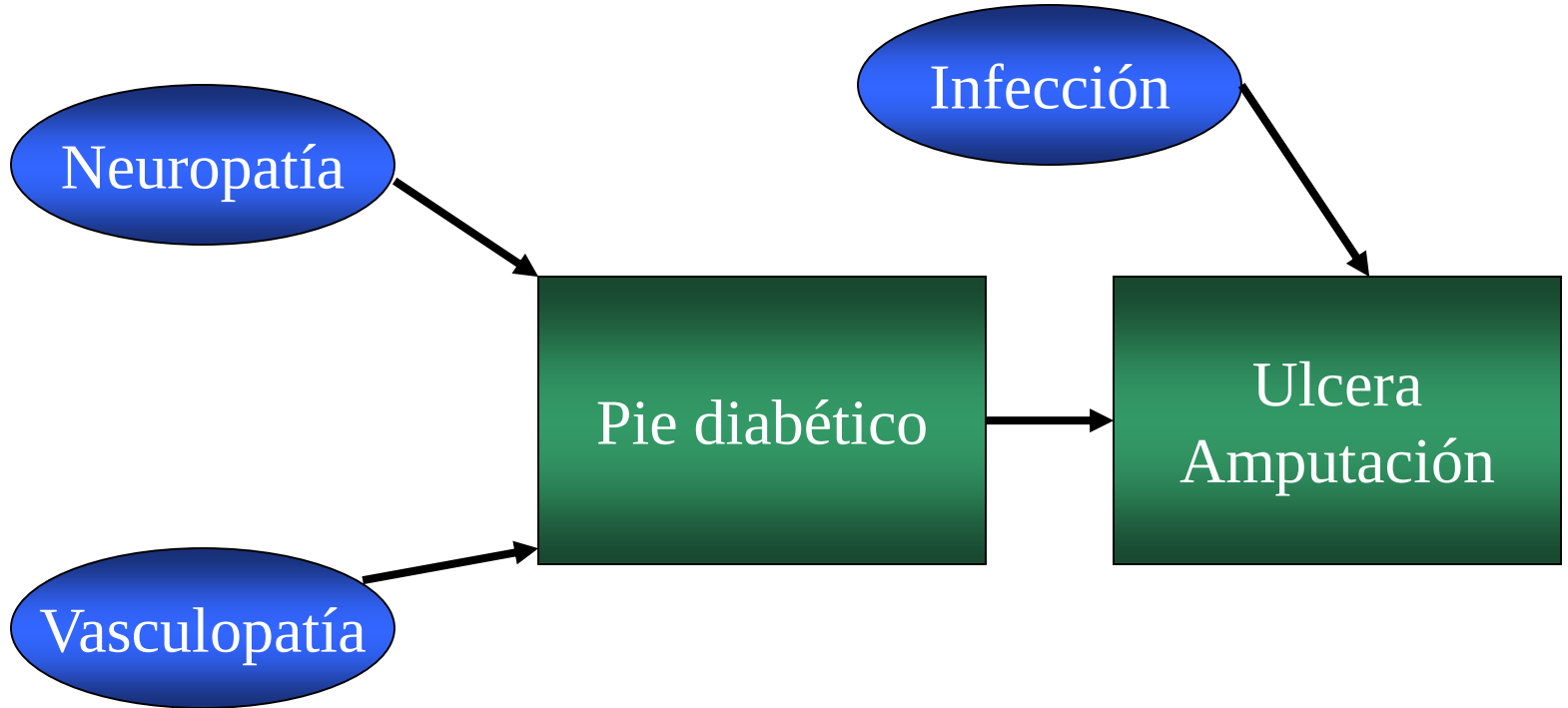
Pie diabético

Úlcera  
Amputación

Detección precoz  
Educación  
Optimización tto.

Detección precoz  
Educación  
Optimización tto.

Educación  
Optimización tto.  
Rehabilitación



## IMPACTO CLINICO DE LA DIABETES

Aumento de 2 a 4 veces la mortalidad por enfermedad cardiovascular

Principal causa de nuevos casos de ceguera

Principal causa de nuevos casos de insuficiencia renal y diálisis

Principal causa de amputaciones de miembros inferiores

## PREDOMINIO DE LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES T2 EN ESPAÑA

### RETINOPATÍA

**25~45%** de pacientes con DT2 según la región

Comparado con DT2 menor 5 años, la frecuencia aumenta 1,13 veces con DT2 de 5 a 10 años 1,56 veces, de 10 a 15 años, 3,12 veces en mayores 15 años.

### NEFROPATÍA

**17%**

34% de los pacientes con DT2 con nefropatía tienen ECV.

### POLINEUROPATÍA

**24,1%**

- Aumenta con la edad y la duración de la DT2.
- Riesgo de úlceras en pie 3 veces mayor que en paciente DT2.

1 Santos-Bueso et al. Arch Soc Esp Oftamol. 2007;82:153-158.  
2 Lahoz-Rallo et al. Diabetes Res Clin Pract. 2007;76:436-444.

3 Pérez-Maraver et al. Rev Clin Esp. 2004; 204:255-259.  
4 Cabezas-Cerrato. Diabetología. 1998;41:1263-1269.

# Agenda

## 1. Complicaciones microvasculares

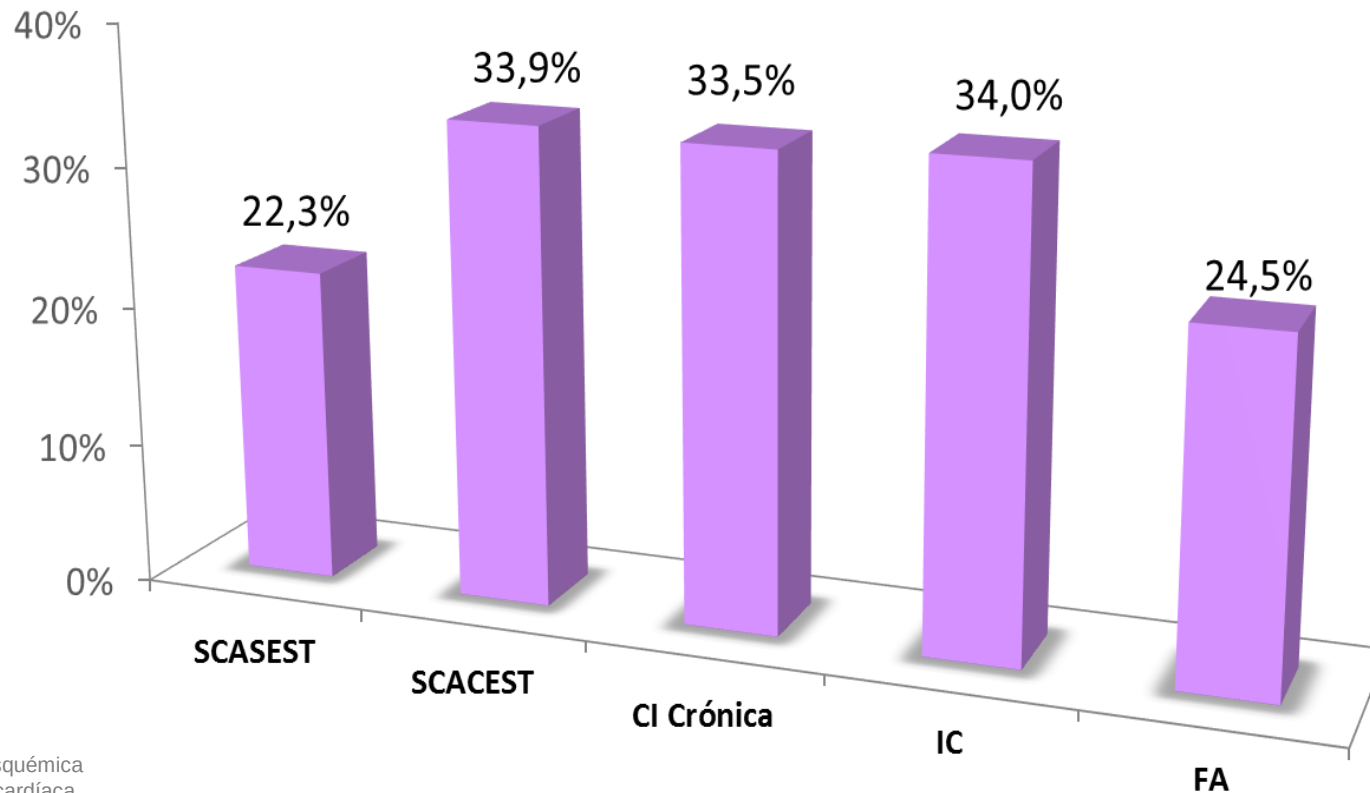
- ✓ Retinopatía diabética
- ✓ Nefropatía diabética
- ✓ Neuropatía diabética
- ✓ Pie diabético

## 2. Complicaciones macrovasculares

- ✓ Cardiopatía isquémica
- ✓ Enfermedad cerebrovascular
- ✓ Vasculopatía periférica
- ✓ Pie diabético

## 3. Control de los demás factores de riesgo CV

# Prevalencia de la DM en las cardiopatías



CI: Cardiopatía isquémica

IC: Insuficiencia cardíaca

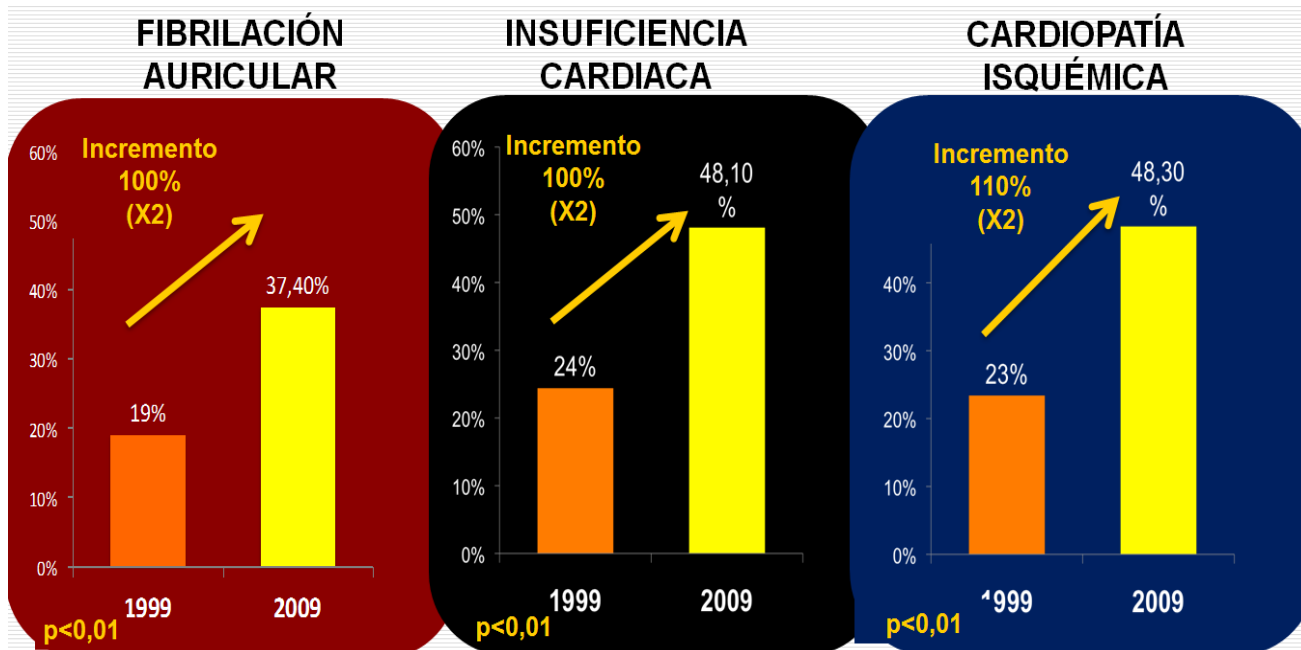
FA: Fibrilación auricular

SCASEST, Síndrome coronario agudo sin elevación de ST

SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

# Diabetes y enfermedad cardiovascular

Gran incremento de la prevalencia de DM en pacientes con cardiopatías



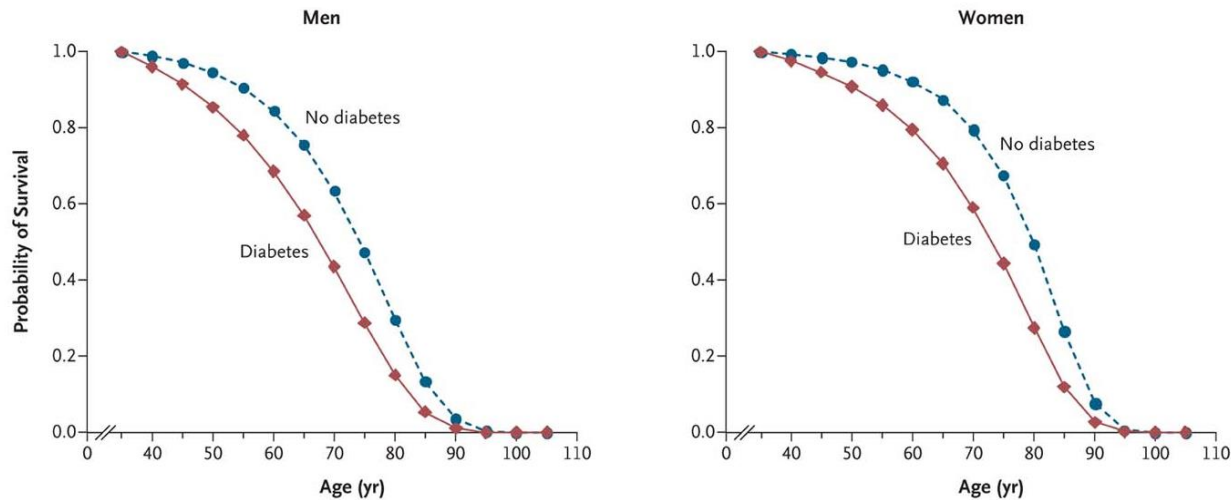
CARDIOTENS 1999-2009

# Complicaciones macrovasculares

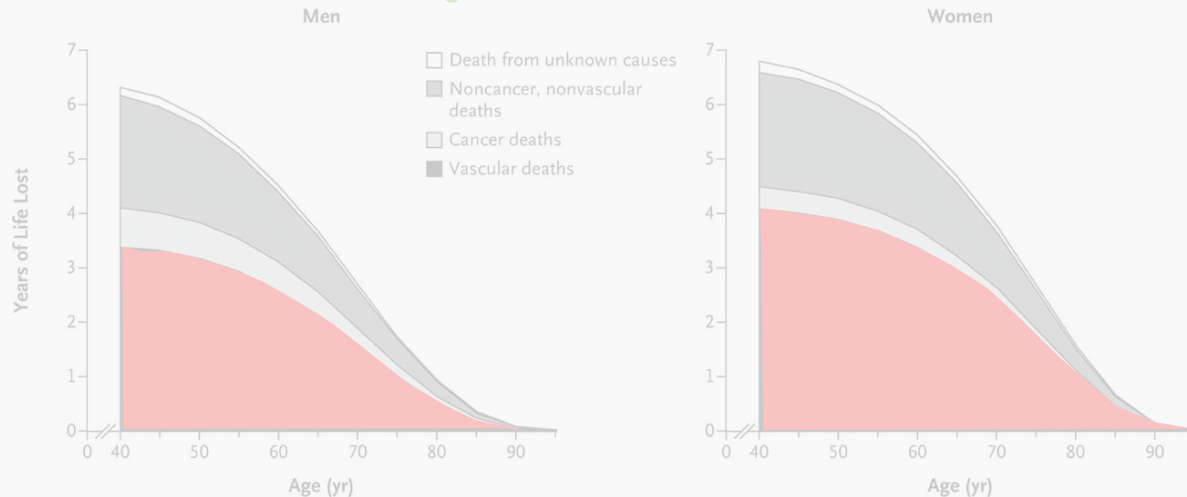
- La enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de morbimortalidad en los pacientes diabéticos y el principal factor en costes directos e indirectos.
- Incluye la cardiopatía isquémica coronaria, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica.
- Coexisten en la DM2 otros factores de riesgo de ECV, como dislipemia, HTA, obesidad.

# Diabetes y reducción expectativa de vida

## Estimated Survival



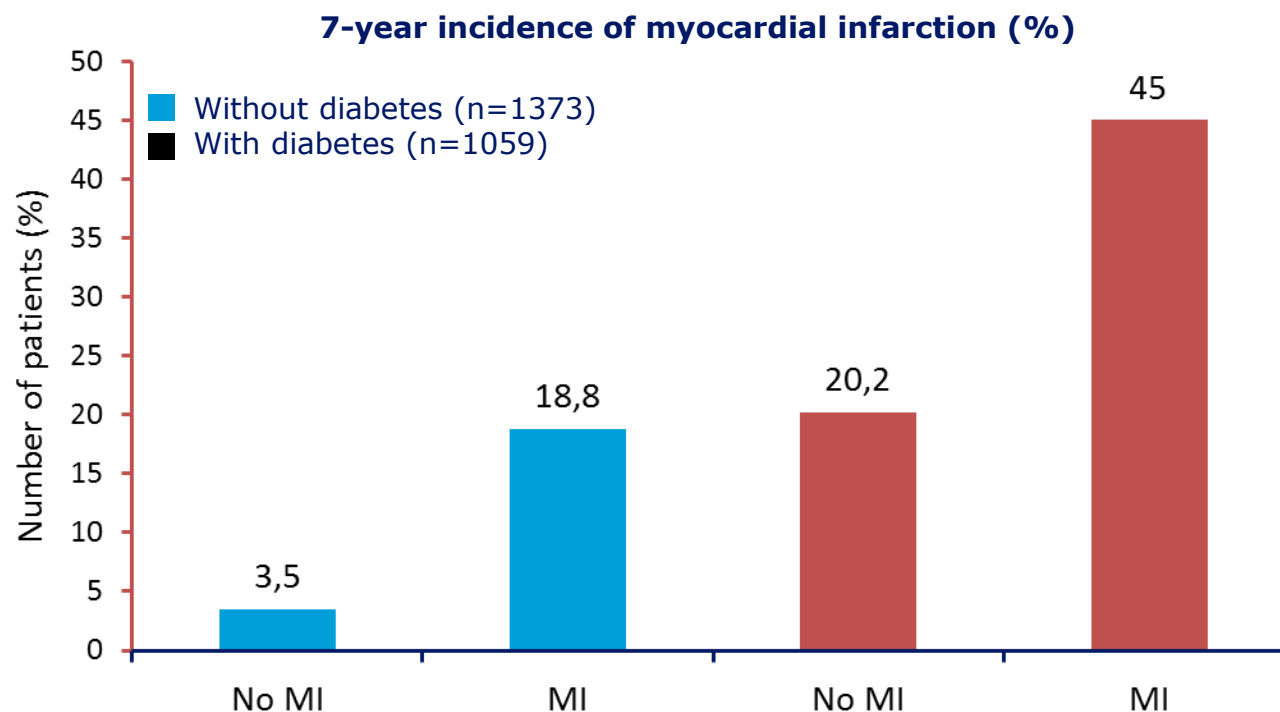
## Estimated Future Years of Life Lost Owing to Diabetes



# **Cardiopatía isquémica**



# Diabetes es prevención secundaria



MI, myocardial infarction.

Adapted from: Hafner SM. *N Engl J Med* 1998;339:229–342.

# ¿Detección de isquemia asintomática?

- A favor:  $\geq 20$  % anomalías en perfusión miocárdica
- En contra: Terapia médica intensiva vs revascularización invasiva  $\Rightarrow$  ~ resultados
- Se discute relación coste-eficacia de estrategias de detección indiscriminadas
- ECG anual: Si anormal realizar técnicas de detección de CI silente

# Tratamiento de la enfermedad coronaria

- En pacientes con ECV comprobada se debe considerar tratamiento con un IECA, AAS y estatina para disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares.
- Si IAM previo administrar  $\beta$ -bloqueantes durante al menos dos años posteriores al evento.

# **Enfermedad cerebrovascular**

# Enfermedad cerebrovascular

- Los pacientes con diabetes tienen un riesgo 2-3 veces mayor de sufrir ictus isquémico y 1,5 veces mayor de sufrir ictus hemorrágico que la población general.
- Causa del 20% de las muertes en diabéticos.
- La duración de la DM y el mal control aumentan el riesgo (17% más riesgo por cada 1% de aumento de HbA1c).
- Los pacientes diabéticos tienen más ictus isquémicos (lacunares y vertebrobasilares especialmente) y menos hemorragias intraparenquimatosas o HSA.
- La estenosis carotídea >50% es más frecuente en los ictus con DM (8,2%) que en los no diabéticos (0,7%).
- El doble de mortalidad al año que los no diabéticos.
- No claro el beneficio de AAS en prevención primaria en diabetes (dos estudios en JAMA y BMJ en 2008), pero sí razonable si elevado riesgo CV.



# **Vasculopatía periférica**

# Arteriopatía periférica

- Predilección por arterias tibiales y peroneas.
- Generalmente respeta las pedias.
- No suele haber lesión oclusiva en la microcirculación.
- Esto permite una revascularización distal satisfactoria tras un by-pass.
- Tampoco es inusual la arteriosclerosis en la región aortoiliaca manifestada por disminución de pulsos femorales.
- La presentación clínica está condicionada por la neuropatía periférica.

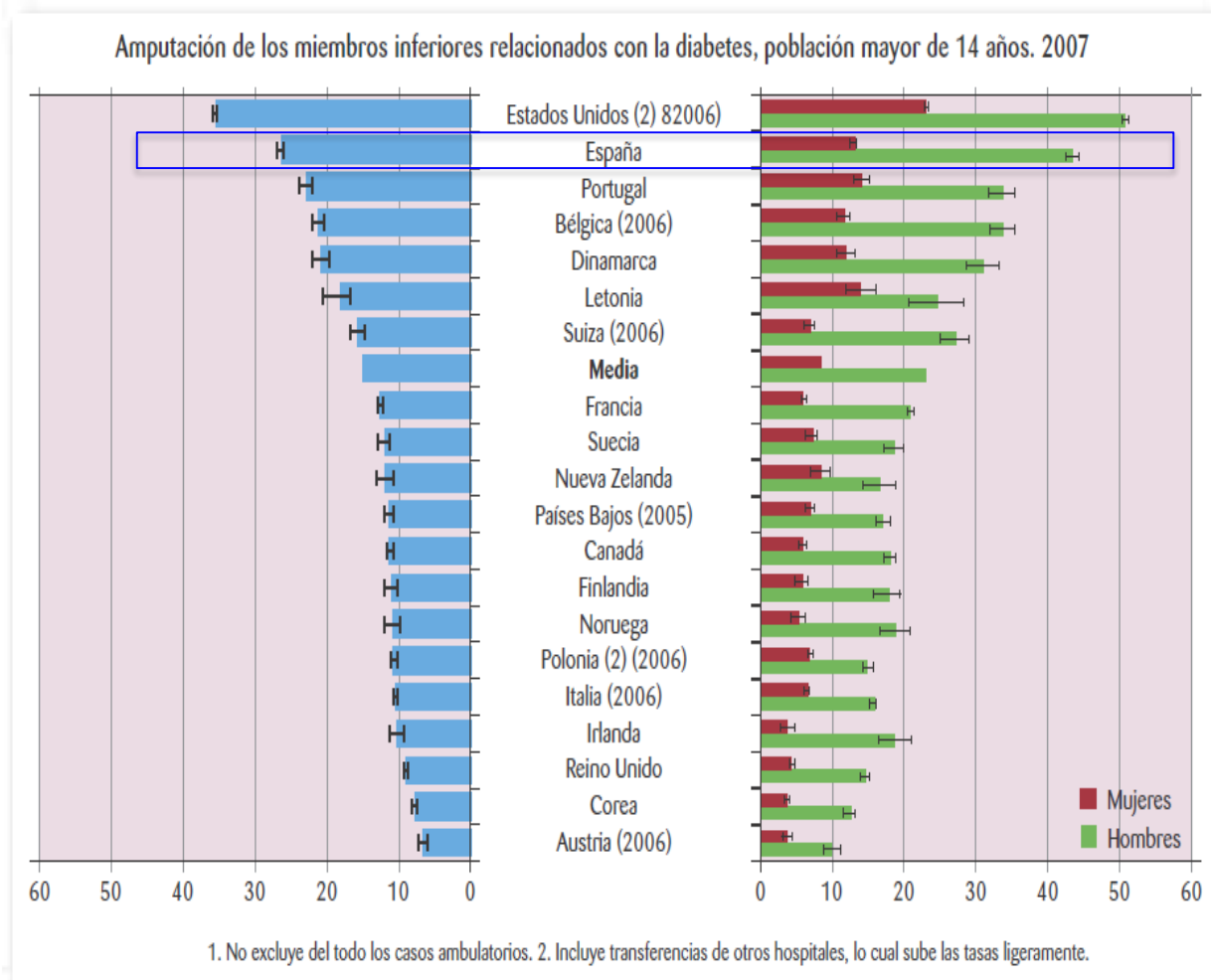
# Diagnóstico de vasculopatía diabética

- Exploración anual en todos los pacientes diabéticos, evaluando pulsos pedios y tibiales posteriores
- Considerar realización de **índice tobillo-brazo**, (muchos pacientes con EAP son asintomáticos). Se recomienda en todos los diabéticos > 50 años y en los < 50 años con otros FRCV (tabaco, HTA, dislipemia o duración diabetes > 10 años)
  - ITB: presión sanguínea sistólica del tobillo/brazo mediante eco-doppler:
    - ✓ <0,5: enf vascular grave, afectación multisegmentaria
    - ✓ 0,5-0,8: enf vascular moderada, afectación segmentaria
    - ✓ <0,9: sospecha enf vascular
    - ✓ >0,9 y < 1,3 normal
    - ✓ >1,3 no valorable (calcificación)
- Los pacientes con claudicación importante o ITB +, deben ser derivados para una exploración vascular más completa



# AMPUTACIONES

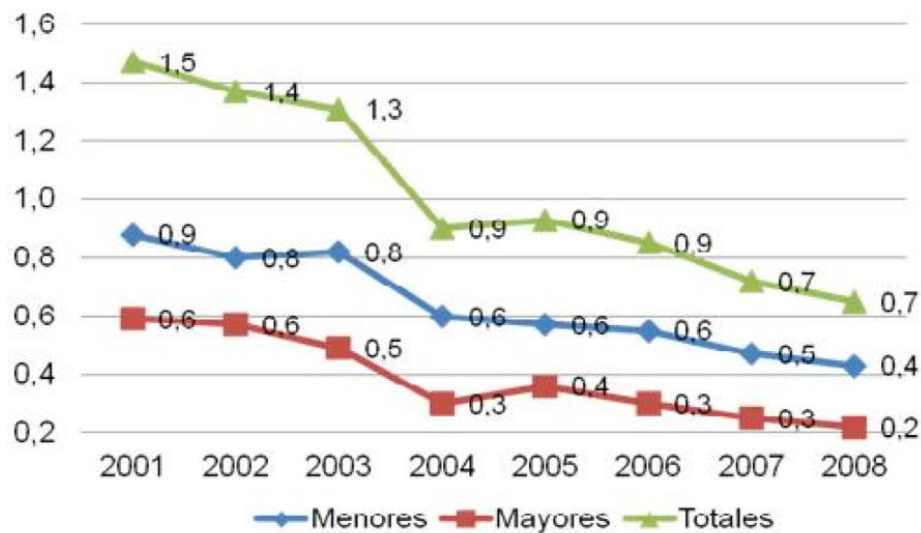
**FIGURA 24.** Comparativa sobre la incidencia de amputaciones de los miembros inferiores relacionadas con la diabetes (por 10.000 hb.)



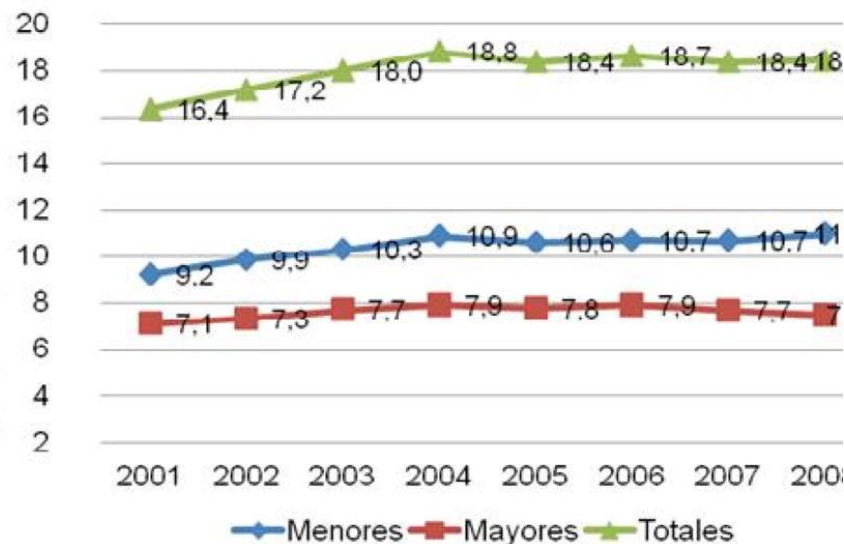
Fuente: OECD Health Care Quality Indicators Data 2009. Tasas estandarizadas por edad y sexo a la población OCDE de 2005. H representa un intervalo de confianza de 95%.

# Tendencias de Amputaciones en población diabética en España 2001–2008: datos globales ajustados por edad, sexo y grupo poblacional. Incidencias por 100.000 habitantes y año.

## DM1



## DM2

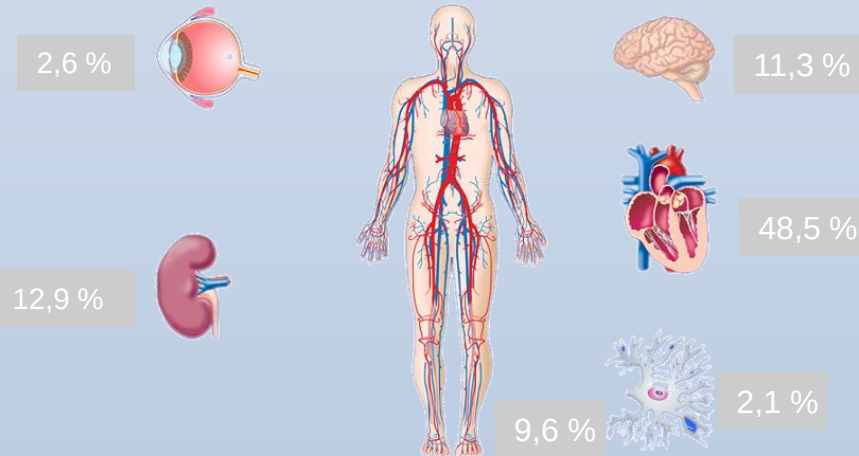


# COSTES DIRECTOS DE LA DIABETES EN ESPAÑA (ESTUDIO SECCAID)

5.809 millones de euros

8,2 % del gasto sanitario global

Costes de las **complicaciones** de la diabetes



**37 % del total**  
**2.143 millones de euros**

# Agenda

## 1. Complicaciones microvasculares

- ✓ Retinopatía diabética
- ✓ Nefropatía diabética
- ✓ Neuropatía diabética
- ✓ Pie diabético

## 2. Complicaciones macrovasculares

- ✓ Cardiopatía isquémica
- ✓ Enfermedad cerebrovascular
- ✓ Vasculopatía periférica
- ✓ Pie diabético

## 3. Control de los demás factores de riesgo CV

## Objetivos actuales del tratamiento (ADA 2019)

|                  |                                       |
|------------------|---------------------------------------|
| A <sub>1c</sub>  | < 7%                                  |
| Tensión arterial | < 140/90 mmHg (en ocasiones < 130/80) |
| Colesterol-LDL   | < 100 mg/dl (Prev 2ª < 70)            |
| Colesterol-HDL   |                                       |
| Varón            | > 40 mg/dl                            |
| Mujer            | > 50 mg/dl                            |
| Triglicéridos    | < 150 mg/dl                           |

## Objetivos actuales del tratamiento (ADA 2019)

|                                      |                             |
|--------------------------------------|-----------------------------|
| IMC                                  | < 25 kg/m <sup>2</sup>      |
| Tabaquismo                           | Cese completo               |
| Ejercicio físico                     | 30' / 3-4 veces a la semana |
| AAS                                  |                             |
| Prevencción 1ª (> 10% RCV a 10 años) | 75-162 mg/día               |
| Prevencción 2ª                       | 75-162 mg/día               |
| Dieta                                | Equilibrada                 |

## ¿ Terapia con AAS y diabetes ? (ADA 2019)

Dosis: 75-162 mg/día

Prevención secundaria (Recomendación A)

Prevención primaria ??

No en general en < 50 años en hombres o < 60 años en mujeres (RCV < 10% a los 10 años)

# **Tratamiento hipoglucemiante**



# Impacto del tto intensivo sobre el control glucémico. Resumen de los principales estudios

| Estudio        | Microvasc                                                                          |                                                                                   | ECV                                                                                   |                                                                                     | Mortalidad                                                                            |                                                                                     |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| UKPDS          |   |  |     |  |    |  |
| <i>ACCORD</i>  |   |                                                                                   |    |                                                                                     |    |                                                                                     |
| <i>ADVANCE</i> |   |                                                                                   |    |                                                                                     |    |                                                                                     |
| <i>VADT</i>    |  |                                                                                   |  |                                                                                     |  |                                                                                     |



Estudio inicial

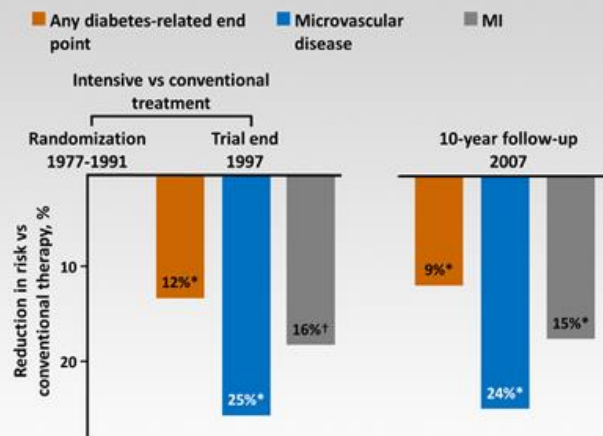


Seguimiento a largo plazo

# Legado metabólico

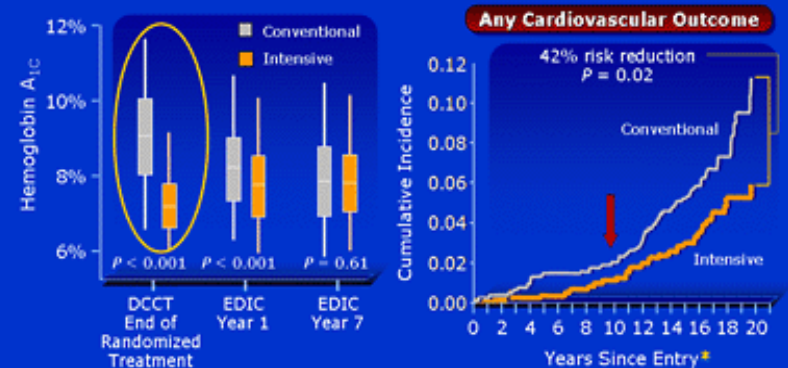
- Tras la decepción de los resultados de los estudios **ACCORD**, **ADVANCE**, **VADT**
- Seguimiento de estudios clásicos de intensificación de tratamiento hipoglucemiante en DM2 (UKPDS) y DM1 (DCCT/EDIC).
- Disminución de eventos CV pese a igualarse HbA1c de ambos grupos

## The Benefits of Early Tight Control: UKPDS 10-year Post-trial Follow-up



\* $P < .05$ , † $P = .052$  (intensive vs conventional treatment)

## DCCT-EDIC: Long-term Risk of Macrovascular Complications



\*Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ended and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) began in year 10 (1993). Mean follow-up: 17 years.

DCCT/EDIC Research Group. JAMA. 2002;287:2563-2569. Copyright © 2002 American Medical Association. All rights reserved. | Nathan DM, et al. N Engl J Med. 2005;353:2643-2653. Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

## Estudios CV con antidiabéticos hasta 2018

| Large CV Outcomes Trials in Diabetes (Non-Insulin) |             |            |             |              |             |
|----------------------------------------------------|-------------|------------|-------------|--------------|-------------|
| Study                                              | SAVOR       | EXAMINE    | TFCUS       | CAROLINA     | CARMELINA   |
| DPP4-i                                             | saxagliptin | alogliptin | sitagliptin | linagliptin  | linagliptin |
| Comparator                                         | placebo     | placebo    | placebo     | sulfonylurea | placebo     |
| N                                                  | 10,000      | 10,000     | 10,000      | 6,000        | 8,300       |
| Results                                            | 2013        | 2013       | 2015        | 2017         | 2017        |

OMNEON  
Omarigliptina

Neutral

| Study      | LEADER      | ELIXA        | SUSTAIN 6   | EXSCEL       | REWIND      |
|------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|
| GLP1-RA    | liraglutide | lixisenatide | semaglutide | exenatide LR | dulaglutide |
| Comparator | placebo     | placebo      | placebo     | placebo      | placebo     |
| N          | 16,500      | 10,000       | 6,000       | 5,400        | 8,300       |
| Results    | 2016        | 2015         | 2016        | 2018         | 2019        |

HARMONY  
Albiglutide

+

| Study      | EMPA-REG      | CANVAS        | DECLARE       | NCT01986881   |
|------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| SGLT-2-i   | empagliflozin | canagliflozin | dapagliflozin | ertugliflozin |
| Comparator | placebo       | placebo       | placebo       | placebo       |
| N          | 7300          | 4300          | 8200          | 3900          |
| Results    | 2015          | 2017          | 2018          | 2020          |

MACE  
Neutral

[http://professional.diabetes.org/sites/professional.diabetes.org/files/media/inzucchi\\_update\\_on\\_diabetes\\_drugs\\_and\\_cvd\\_risk\\_final.pdf](http://professional.diabetes.org/sites/professional.diabetes.org/files/media/inzucchi_update_on_diabetes_drugs_and_cvd_risk_final.pdf)

# Seguridad Cardiovascular de iDPP4

## Efecto neutro de los iDPP4

| Molécula      | Estudio                            | Objetivo 1º             | ↑ Hospitalización Insuf. Cardíaca |
|---------------|------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| Sitagliptina  | TECOS <sup>1</sup>                 | No inferioridad<br>MACE | No inferioridad                   |
| Vildagliptina | NO realizado                       | NO realizado            | NO realizado                      |
| Saxagliptina  | SAVOR-TIMI 53 <sup>2</sup>         | No inferioridad<br>MACE | ↑27%<br>P=0.007                   |
| Linagliptina  | CAROLINA<br>CARMELINA <sup>3</sup> | No inferioridad<br>MACE | No inferioridad                   |
| Alogliptina   | EXAMINE                            | No inferioridad<br>MACE | No inferioridad <sup>4</sup>      |
| Omarigliptina | OMNEON                             | No inferioridad<br>MACE | No inferioridad                   |

MACE: Muerte CV, Ictus e Infarto de miocardio no mortal

- 1.Green JB et al. N Engl J Med 2015;373:232-42.
- 2.Scirica BM, et al. N Engl J Med. 2013.10.1056.
- 3.Marx N, et al. Diab Vasc Dis Res. 2015;12:164-174.
- 4.Faiez Zannad et al The Lancet 2015; 385,2067-2076

# Algoritmo AACE/ACE 2019

| PROFILES OF ANTIDIABETIC MEDICATIONS |                                                                       |                                           |                                                                                               |                                                                                                       |          |                                          |                                      |                    |                 |                       |          |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|-----------------|-----------------------|----------|
|                                      | MET                                                                   | GLP1-RA                                   | SGLT2i                                                                                        | DPP4i                                                                                                 | AGi      | TZD<br>(moderate dose)                   | SU<br>GLN                            | COLSVL             | BCR-QR          | INSULIN               | PRAML    |
| <b>HYPO</b>                          | Neutral                                                               | Neutral                                   | Neutral                                                                                       | Neutral                                                                                               | Neutral  | Neutral                                  | Moderate/<br>Severe<br>Mild          | Neutral            | Neutral         | Moderate<br>to Severe | Neutral  |
| <b>WEIGHT</b>                        | Slight Loss                                                           | Loss                                      | Loss                                                                                          | Neutral                                                                                               | Neutral  | Gain                                     | Gain                                 | Neutral            | Neutral         | Gain                  | Loss     |
| <b>RENAL / GU</b>                    | Contra-<br>indicated<br>if eGFR <30<br>mL/min/<br>1.73 m <sup>2</sup> | Exenatide<br>Not<br>Indicated<br>CrCl <30 | Not Indicated for<br>eGFR <45 mL/<br>min/1.73 m <sup>2</sup><br>Genital Mycotic<br>Infections | Dose<br>Adjustment<br>Necessary<br>(Except<br>Linagliptin)<br>Effective in<br>Reducing<br>Albuminuria | Neutral  | Neutral                                  | More<br>Hypo Risk                    | Neutral            | Neutral         | More<br>Hypo Risk     | Neutral  |
| <b>GLS</b>                           | Moderate                                                              | Moderate                                  | Neutral                                                                                       | Neutral                                                                                               | Moderate | Neutral                                  | Neutral                              | Mild               | Moderate        | Neutral               | Moderate |
| <b>CHF<br/>CARDIAC<br/>ASCVD</b>     | Neutral                                                               | See #1                                    | See #2                                                                                        | See #3                                                                                                | Neutral  | Moderate<br>May<br>Reduce<br>Stroke Risk | Neutral<br>Possible<br>ASCVD<br>Risk | Neutral<br>Benefit | Neutral<br>Safe | CHF Risk<br>Neutral   | Neutral  |
| <b>BONE</b>                          | Neutral                                                               | Neutral                                   | Mild Fracture<br>Risk                                                                         | Neutral                                                                                               | Neutral  | Moderate<br>Fracture<br>Risk             | Neutral                              | Neutral            | Neutral         | Neutral               | Neutral  |
| <b>KETOACIDOSIS</b>                  | Neutral                                                               | Neutral                                   | DKA Can Occur<br>in Various<br>Stress Settings                                                | Neutral                                                                                               | Neutral  | Neutral                                  | Neutral                              | Neutral            | Neutral         | Neutral               | Neutral  |

- Few adverse events or possible benefits
- Use with caution
- Likelihood of adverse effects

1. Liraglutide—FDA approved for prevention of MACE events.
2. Empagliflozin—FDA approved to reduce CV mortality. Canagliflozin—FDA approved to reduce MACE events.
3. Possible increased hospitalizations for heart failure with alogliptin and saxagliptin.
4. Only empagliflozin and canagliflozin show CVD and CKD benefits.
5. Liraglutide only shows CVD and CKD benefits.

COPYRIGHT © 2019 AACE  
MAY NOT BE REPRODUCED IN ANY FORM  
WITHOUT EXPRESS WRITTEN PERMISSION  
FROM AACE.  
DOI 10.4158/CS-2018-0535

# ADA 2019: Objetivos glucémicos

- Objetivo general en adultos **A1c** < 7%:
  - reduce las complicaciones microvasculares. (B)
  - si se consigue precozmente, reduce las macrovasculares.
- Objetivo en pacientes seleccionados **A1c** < 6,5%:
  - en pacientes diagnosticados recientemente.
  - con larga esperanza de vida y sin patología cardiovascular.
  - siempre que no cause hipoglucemias y tolere bien el tto.(C)

# ADA 2019: Objetivos glucémicos

- Objetivo menos estricto **A1c < 8 %**:
  - en pacientes con antecedentes de hipoglucemias graves.
  - esperanza de vida limitada.
  - complicaciones micro o macrovasculares avanzadas.
  - comorbilidad importante.
  - DM2 muy evolucionada.
  - con dificultades de mantener un control glucémico correcto a pesar del tratamiento. (B)

# Objetivos glucémicos (evidencia “M”)

- Objetivo A1c lo más baja posible sin hipoglucemias:
  - Control estricto si no se precisa insulinoterapia
  - No utilizar secretagogos (tengo siempre alternativas más seguras)



# Algoritmo de diabetes 2019 de SEC-GEENDIAB

## Abordaje integral DM<sup>2</sup> en paciente con ECV o muy alto riesgo

### Estilo de vida saludable

AAS  
Prevención 2<sup>a</sup>

Estatina  
Ezetimibe  
iPCSK9

iSGLT2 o ar-GLP1  
Empagliflozina    Liraglutide  
Canagliflozina    Semaglutide  
Dapagliflozina  
(independientemente  
de A1c)

IECA  
ARA2

Control metabólico  
MET  
No quitar si ya la lleva  
Valorar retirar fcos sin  
beneficio CV

#### Considerar iSGLT2 1<sup>a</sup> opción

Reducir MACEs y Muerte CV  
Prevenir IC  
Prevenir caída del FGe  
Preferencia tratamiento oral

#### Considerar otra opción:

- FG < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>
- Infecciones micóticas genitales recurrentes
- Historia de cetoacidosis diabética
- Situaciones de déficit de insulina

#### Considerar ar-GLP1 1<sup>a</sup> opción

Reducir MACEs y Muerte CV  
Paciente que precisa mayor reducción  
de peso y/o HbA1c

\* FG < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>

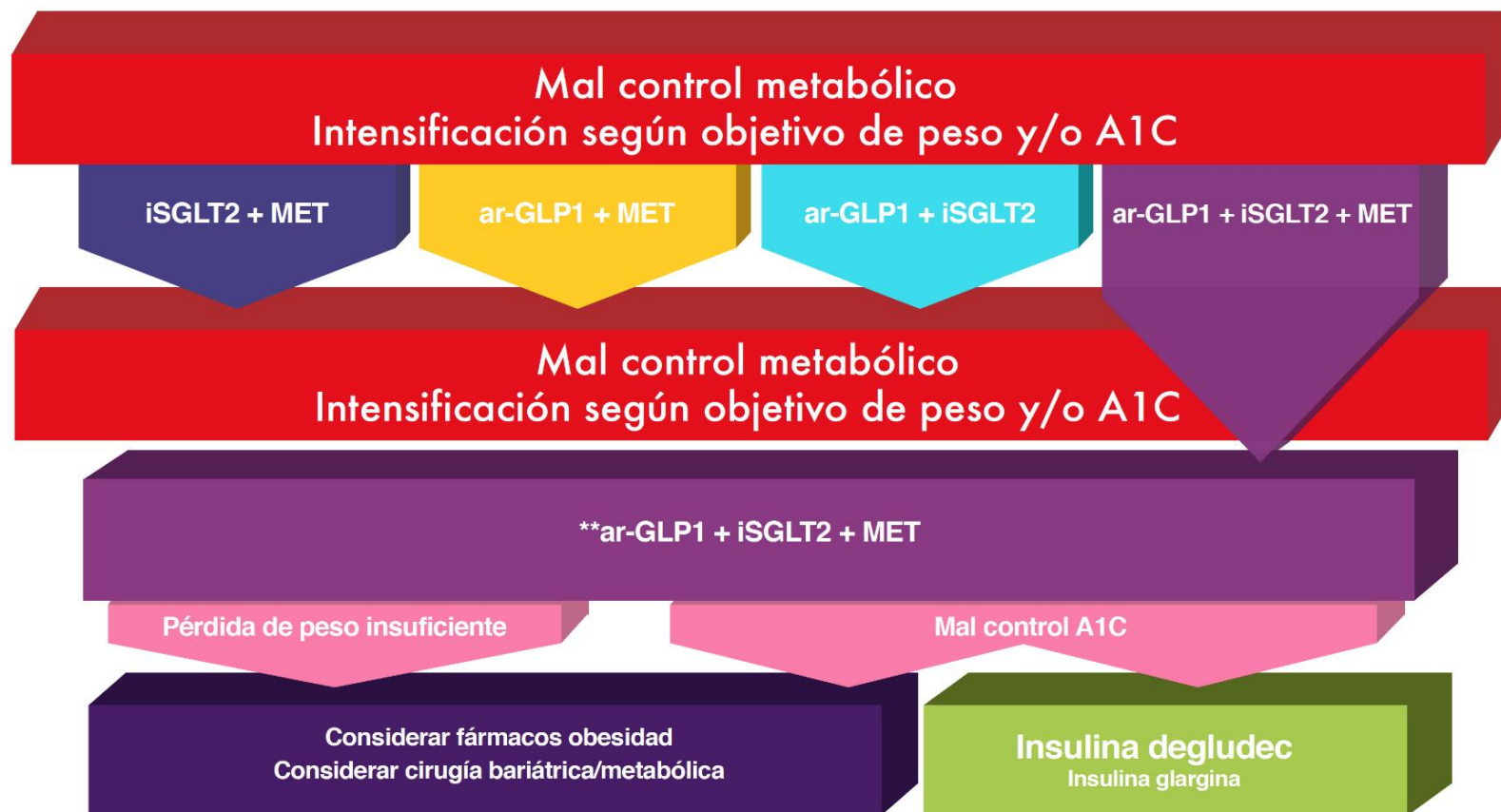
#### Considerar otra opción:

- Intolerancia gastrointestinal
- Historia pancreatitis
- Historia gastroparesia
- Historia MEN2 o Ca medular tiroides

\* Para FG < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>  
consultar otras opciones en  
el texto

Mal control metabólico  
Intensificación según objetivo de peso y/o A1C

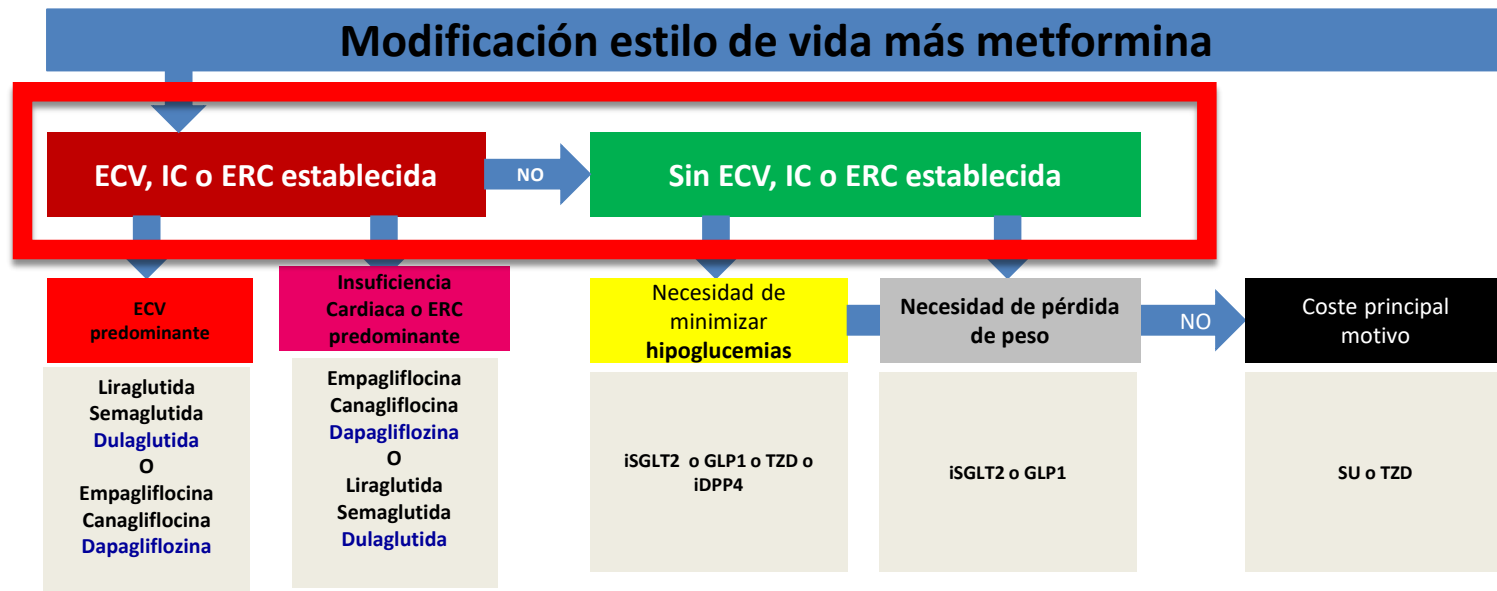
# Algoritmo de diabetes 2019 de SEC-GEENDIAB



*\*\* En caso de contraindicación o intolerancia a ar-GLP1 valorar IDPP4 como alternativa terapéutica por su efecto neutro sobre peso, hipoglucemias y riesgo CV*

# Consenso Tratamiento DM tipo 2 ADA/EASD 2018

## Decisión inicial: ECV, IC o ERC: ¿ sí o no ?



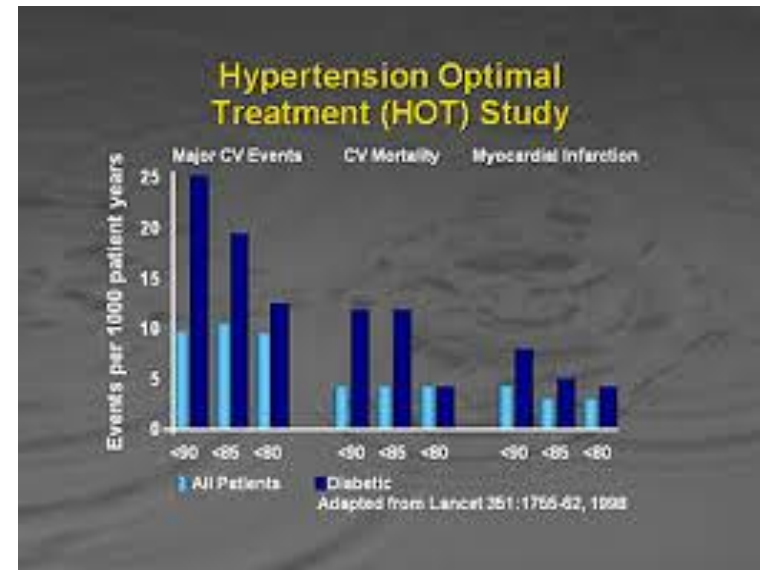
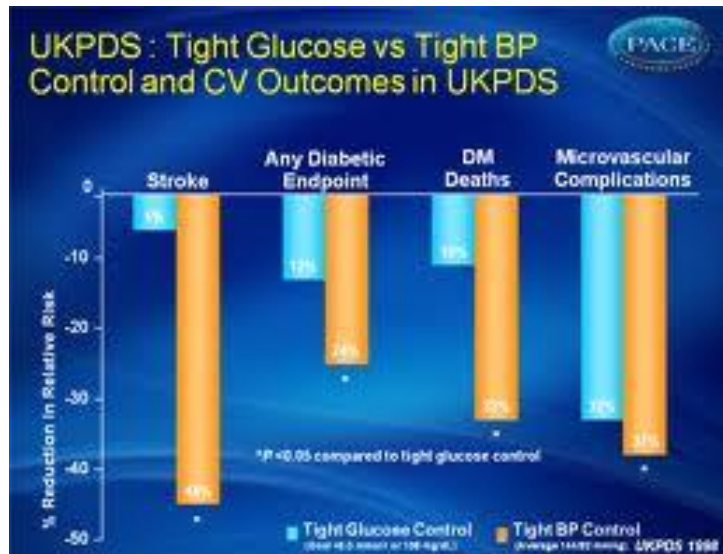
# **Tratamiento antihipertensivo**

## Objetivos control PA

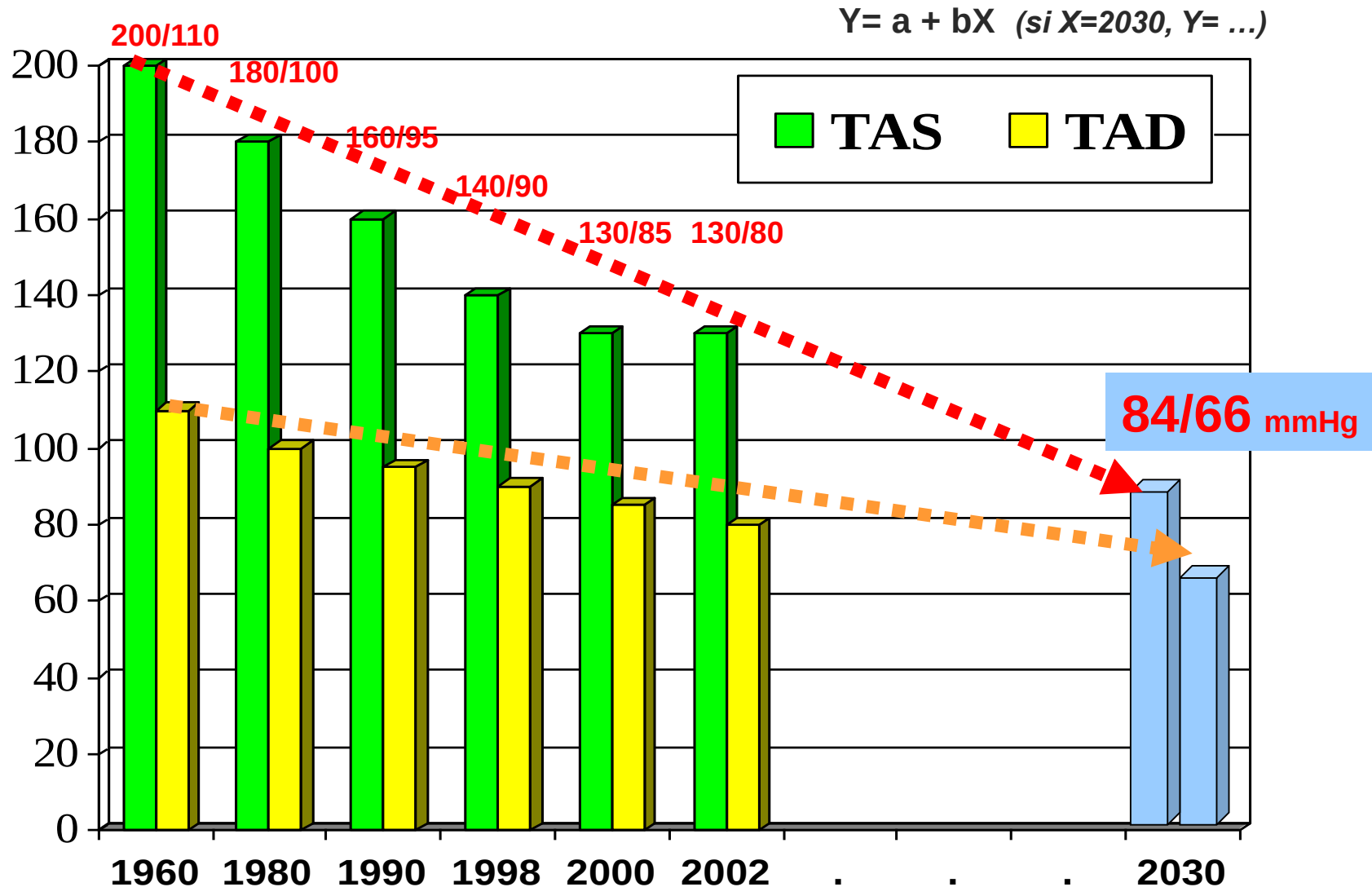
- Función renal:
  - Normal: PAS < 140 mmHg y PAD < 90 mmHg (A)
  - En ocasiones al inicio PA < 130/80 mmHg
- Tratamiento: cambios en estilo de vida y fármacos (A)
  - Múltiples fármacos se precisan para la consecución de objetivos (B)
  - Microalbuminuria: tratamiento con IECAS o ARA II (A)

# Control de la PA

- Ensayos clínicos aleatorizados han mostrado los beneficios (disminución de evento coronarios, ictus y nefropatía) de reducir las cifras de PAS < 140 mmHg y PAD < 90 mmHg.
- Estudio HOT: control intensivo de TA + AAS
- UKPDS



# Evolución histórica de las recomendaciones sobre el nivel de Presión arterial en diabéticos



## 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults

| <b>Recommendations for Treatment of Hypertension in Patients With DM</b><br>References that support recommendations are summarized in Online Data Supplements 46 and 47<br>and Systematic Review Report. |                           |                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| COR                                                                                                                                                                                                      | LOE                       | Recommendations                                                                                                                                                                     |
| I                                                                                                                                                                                                        | SBP:<br>B-R <sup>SR</sup> | 1. In adults with DM and hypertension, antihypertensive drug treatment should be initiated at a BP of 130/80 mm Hg or higher with a treatment goal of less than 130/80 mm Hg (1-8). |
|                                                                                                                                                                                                          | DBP:<br>C-EO              |                                                                                                                                                                                     |
| I                                                                                                                                                                                                        | A <sup>SR</sup>           | 2. In adults with DM and hypertension, all first-line classes of antihypertensive agents (i.e., diuretics, ACE inhibitors, ARBs, and CCBs) are useful and effective (1, 9, 10).     |
| IIb                                                                                                                                                                                                      | B-NR                      | 3. In adults with DM and hypertension, ACE inhibitors or ARBs may be considered in the presence of albuminuria (11, 12).                                                            |



# **Tratamiento hipolipemiante**

## Objetivos en dislipemia diabética

- Objetivos primarios:
  - General: LDL < 100 mg/dl o no HDL < 130 mg/dl (A)
  - Enfermedad CV clínica o subclínica o muy alto riesgo CV: LDL < 70 mg/dl o no HDL < 100 mg/dl
- Objetivos secundarios:
  - TG < 150 mg/dl
  - HDL > 40/50 mg/dl

# Novedades en lípidos. Nueva Guía 2016

European Heart Journal Advance Access published August 27, 2016



European Heart Journal  
doi:10.1093/eurheartj/ehw272

**ESC/EAS GUIDELINES**

---

## **2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias**

**The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)**

**Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)**

# Objetivos terapéuticos en el tratamiento de la dislipemia

2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias

The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)

| Categoría de riesgo | Características que deben cumplir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MUY ALTO RIESGO     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad cardiovascular documentada (ECV), clínica o inequívoca en las imágenes. Incluye infarto de miocardio previo (MI), síndrome coronario agudo (SCA), revascularización coronaria percutánea (PCI), bypass coronario (CABG) y procedimientos de revascularización de otra arteria, ictus y ataque isquémico transitorio (AIT). La enfermedad arterial (PAD) inequívocamente documentada en imágenes, que predisponga a ECV, tales como la placa coronaria significativa en angiografía o ecografía carotídea.</li> <li>• DM con daño de órgano diana como proteinuria o con un importante factor de riesgo tales como el tabaquismo, la hipertensión o dislipidemia.</li> <li>• ERC grave (TFG &lt;30 ml / min / 1,73 m2).</li> <li>• SCORE ≥10% calculado para el riesgo a 10 años de ECV mortal.</li> </ul> |
| ALTO RIESGO         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Factores de riesgo individuales marcadamente elevados , en particular el colesterol &gt; 310 mg / dL (Por ejemplo, en la hipercolesterolemia familiar) o PA ≥180 / 110 mmHg.</li> <li>• La mayoría de las demás personas con DM (algunos jóvenes con diabetes tipo 1 pueden tener bajo o moderado riesgo).</li> <li>• ERC moderada (TFG 30-59 ml / min / 1,73 m2).</li> <li>• SCORE* ≥5% y &lt;10%.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| MODERADO RIESGO     | SCORE >1% Y < 5%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| BAJO RIESGO         | SCORE < 1%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

\*SCORE= Estimación sistemática de riesgo coronario.

# Descensos de LDLc según dosis de estatinas utilizadas

Reducción de LDLc

| Estatina                      | 27%         | 34%         | 41%            | 48%            | 55%            | 60%          |
|-------------------------------|-------------|-------------|----------------|----------------|----------------|--------------|
| <b>Pravastatina</b>           | <b>20mg</b> | <b>40mg</b> |                |                |                |              |
| <b>Fluvastatina</b>           | <b>40mg</b> | <b>80mg</b> |                |                |                |              |
| <b>Lovastatina</b>            | <b>20mg</b> | <b>40mg</b> | <b>80mg</b>    |                |                |              |
| <b>Simvastatina</b>           | <b>10mg</b> | <b>20mg</b> | <b>40mg</b>    | <b>80mg</b>    |                |              |
| <b>Atorvastatina</b>          |             | <b>10mg</b> | <b>20mg</b>    | <b>40mg</b>    | <b>80mg</b>    |              |
| <b>Rosuvastatina</b>          |             |             | <b>5/10 mg</b> | <b>10/20mg</b> | <b>20/40mg</b> |              |
| <b>Simvastatina+Ezetimibe</b> |             |             |                |                | <b>20/10</b>   | <b>40/10</b> |

# Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de las hipertrigliceridemias

2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias

The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)

| Recomendaciones                                                                                                                                                                           | Clase | Nivel |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|
| El tratamiento farmacológico se debe considerar en pacientes de <b>ALTO riesgo con Triglicéridos &gt; 200 mg/dl</b>                                                                       | Ila   | B     |
| El tratamiento con <b>estatinas</b> se puede considerar como la <b>primera opción</b> de medicamento para reducir el riesgo de ECV en individuos de alto riesgo con hipertrigliceridemia. | I Ib  | B     |
| En los pacientes de alto riesgo con TG > 200 mg / dl a pesar del tratamiento con <b>estatinas</b> , puede considerarse el <b>fenofibrato</b> en combinación con estatinas.                | I Ib  | C     |

La EMA suspendió la asociación ácido nicotínico / laropiprant. Eur Heart J. 2013 May 1; 34(17): 1279–1291.  
Los ácidos grasos omega 3 NO han demostrado reducir morbilidad CV. N Engl J med 368;19 nejm.org may 9, 2013

## Cambios medios adicionales del perfil lipídico en pacientes que reciben estatinas al añadir otros hipolipemiantes

| <b>FÁRMACO</b>            | <b>LDL</b> | <b>HDL</b> | <b>TRIGLICÉRIDOS</b> |
|---------------------------|------------|------------|----------------------|
| <b>Ezetimiba</b>          | -18%       | 6%         | -10%                 |
| <b>Resinas</b>            | -15%       | 5%         | 15%                  |
| <b>Fibratos</b>           | -8%        | 10%        | -36%                 |
| <b>Fitoesteroles</b>      | -10%       | 0          | 0                    |
| <b>Omega 3</b>            | 0,7%       | 3,4%       | -30%                 |
| <b>Ácido nicotínico</b>   | -14%       | 16%        | -20%                 |
| <b>Ejercicio aeróbico</b> | =          | 5-10%      | - 10-20%             |
| <b>Dejar de fumar</b>     | =          | 5-10%      | =                    |
| <b>Alcohol</b>            | -/variable | 5-10%      | + Respuesta variable |

# Documento de Consenso de las SSMM de la Comunidad Valenciana para el manejo clínico práctico de la dislipemia

*SOCIEDADES CIENTÍFICAS FIRMANTES DEL DOCUMENTO*





# DOCUMENTO DE CONSENSO DE SOCIEDADES MÉDICAS DE LA COMUNIDAD VALENCIANA PARA EL MANEJO CLÍNICO PRÁCTICO DE LA DISLIPEMIA TRATAMIENTO RECOMENDADO PARA CADA CATEGORÍA DE RIESGO

Las modificaciones del estilo de vida constituyen la piedra angular en la promoción de la salud y la reducción del riesgo de ECV

| Nivel de Riesgo Cardiovascular                                                                                                                                                                                                                               | Objetivo cLDL*  | Tratamiento                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Riesgo CV Muy alto</b><br>- Enfermedad CV establecida <sup>a</sup><br>- Diabetes tipo 1 y LOD <sup>b</sup><br>- Diabetes tipo 2 más FRCV <sup>c</sup> y/o LOD<br>- Enfermedad renal crónica avanzada (FG < 30ml/min/1,73m <sup>2</sup> )<br>- Score ≥ 10% | < 70 mg/dl      | Tratamiento farmacológico intensivo con estatinas <sup>d</sup><br>Considerar la asociación con ezetimiba en el caso de no alcanzar los objetivos.                              |
| <b>Riesgo CV alto</b><br>- c-LDL ≥190 mg/dl, dislipemia familiar o HTA grave.<br>- Diabetes tipo 1 y/o Tipo 2 sin FRCV ni LOD.<br>- Enfermedad renal crónica moderada (FG < 60ml/min/1,73m <sup>2</sup> )<br>-Score ≥5 y < 10%                               | < 100 mg/dl     | Empleo de estatinas con la suficiente capacidad hipocolesterolemizante para alcanzar el objetivo.<br>Si no se consigue el objetivo con estatinas, considerar asociar ezetimibe |
| <b>Riesgo CV moderado</b><br>- Score ≥1 y < 5%                                                                                                                                                                                                               | < 115 mg/dl     | El beneficio del tratamiento con estatinas es mayor cuanto más alto es el valor de SCORE <sup>e</sup>                                                                          |
| <b>Riesgo CV bajo</b><br>-Score < 1%                                                                                                                                                                                                                         | SE <sup>f</sup> | SE <sup>f</sup>                                                                                                                                                                |

<sup>a</sup> Cardiopatía isquémica o ictus isquémicos, enfermedad arterial periférica, placa carotídea

<sup>b</sup> Lesión órgano diana

<sup>c</sup> Factor de riesgo cardiovascular.

<sup>d</sup> Tratamiento farmacológico intensivo = estatinas que pueden conseguir una reducción mayor de 50% del c-LDL (atorvastatina 40 – 80 mg/día o rosuvastatina 20 – 40 mg/día). Hay que tener en cuenta que en los pacientes con mayor edad, insuficiencia renal o la asociación con otros fármacos (macrólidos, fibratos...) aumenta el riesgo de miopatías.

<sup>e</sup> Considerar modificadores de riesgo (factibles desde atención primaria) cómo: índice tobillo-brazo, historia familiar, c-HDL

<sup>f</sup> Sin evidencia

\*Si los triglicéridos están por encima de 400 mg/dl es aconsejable guiarse por el colesterol no HDL (cuyos objetivos de control son 30 mg/dl superiores al c-LDL para cada categoría de riesgo).

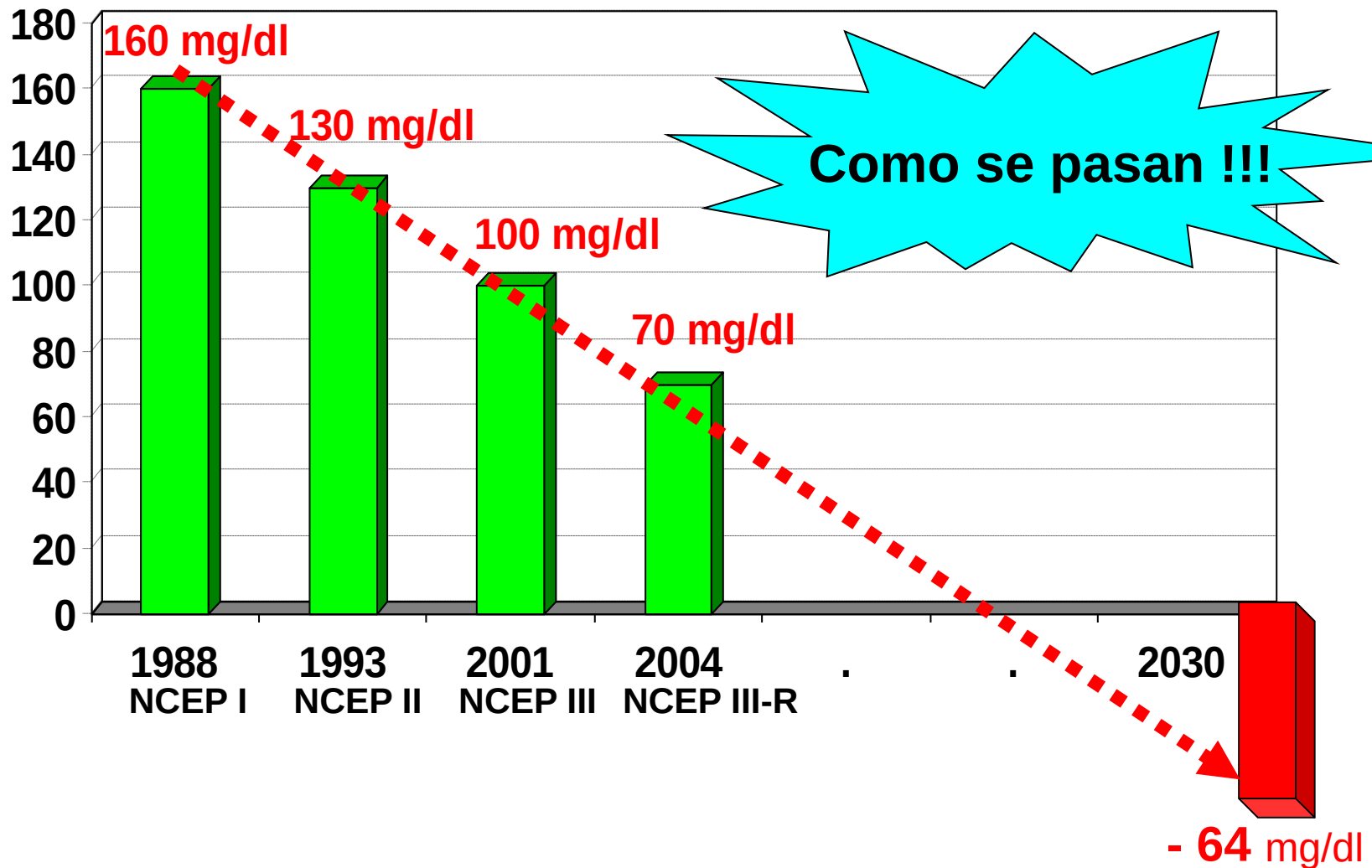
**DOCUMENTO DE CONSENSO 2017 DE SOCIEDADES MÉDICAS VALENCIANAS PARA EL MANEJO  
CLÍNICO PRÁCTICO DE LA DISLIPEMIA EN LA COMUNIDAD VALENCIANA.  
TRATAMIENTO RECOMENDADO PARA CADA CATEGORÍA DE RIESGO**

**Las modificaciones del estilo de vida constituyen la piedra angular en la promoción de la salud y la reducción del riesgo de Enfermedad Cardiovascular**

| Nivel de Riesgo Cardiovascular                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Objetivo cLDL*    | Tratamiento                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Riesgo CV Muy alto</b><br>- Enfermedad CV establecida <sup>a</sup><br>- Diabetes tipo 1 y LOD <sup>b</sup><br>- Diabetes tipo 2 más: tabaquismo, hipertensión, hipercolesterolemia, y/o LOD<br>- Enfermedad renal crónica avanzada (FG < 30ml/min/1,73m <sup>2</sup> )<br>- Score ≥ 10%                                                                | < 70 mg/dl (**)   | - Tratamiento farmacológico intensivo con estatinas <sup>c</sup><br>- Considerar la asociación con ezetimiba en el caso de no alcanzar los objetivos.                              |
| <b>Riesgo CV alto</b><br>- Colesterol total >310mg/dl, dislipemia familiar o HTA ≥ 180/110.<br>- La mayoría de las demás personas con DM (excepto jóvenes con DM tipo 1 sin factores de riesgo mayores, que pueden tener un riesgo bajo o moderado)<br><br>- Enfermedad renal crónica moderada (FG < 60ml/min/1,73m <sup>2</sup> )<br>- Score ≥ 5 y < 10% | < 100 mg/dl (***) | - Empleo de estatinas con la suficiente capacidad hipocolesterolemizante para alcanzar el objetivo.<br>- Si no se consigue el objetivo con estatinas, considerar asociar ezetimibe |
| <b>Riesgo CV moderado</b><br>- Score ≥ 1 y < 5%.                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | < 115 mg/dl       | El beneficio del tratamiento con estatinas es mayor cuanto más alto es el valor de SCORE <sup>d</sup>                                                                              |
| <b>Riesgo CV bajo</b><br>- Score < 1%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | SE <sup>e</sup>   | SE <sup>e</sup>                                                                                                                                                                    |

# Evolución histórica de las recomendaciones del NCEP sobre el nivel del LDL-c en diabéticos

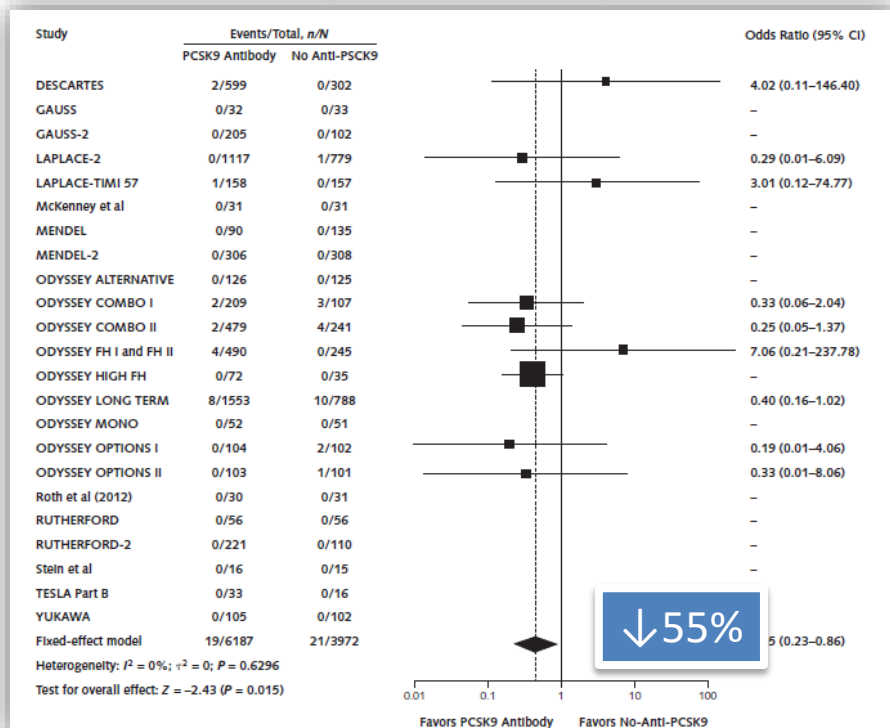
$Y = a + bX$  (si  $X=2030$ ,  $Y=...$ )



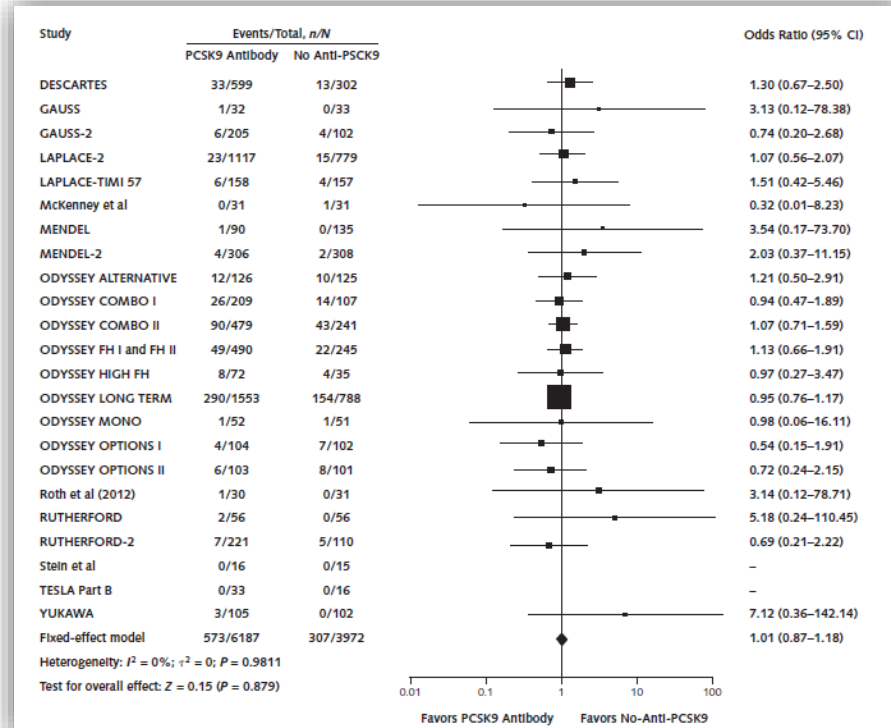
# Estrategias Farmacológicas en el Abordaje de la Dislipemia

## Metanálisis de eficacia de iPCSK9

10.159 pacientes C-LDL ↓ 47,6%



Mortalidad por cualquier causa



Efectos adversos graves

# Estrategias Farmacológicas en el Abordaje de la Dislipemia

## Inhibidores de PCSK9

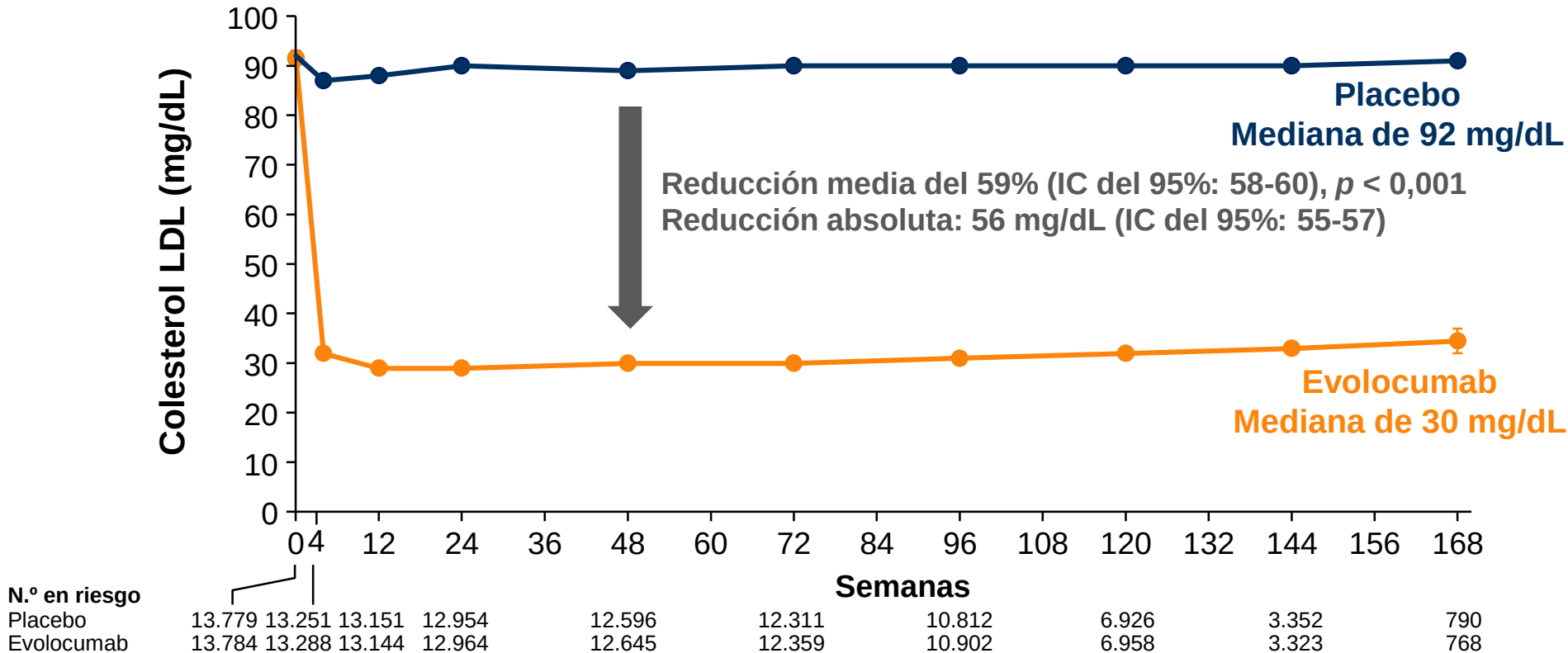
| <i>Inhibidores de PCSK9: el ultradescenso de LDL</i> |                                          |                                             |                                 |                 |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| <b>CV Outcome Trials of PCSK9 inhibitors</b>         |                                          |                                             |                                 |                 |
|                                                      | <b>Alirocumab</b>                        | <b>Evolocumab</b>                           | <b>RN316</b>                    |                 |
| <b>Sponsor</b>                                       | Sanofi / Regeneron                       | Amgen                                       | Pfizer                          |                 |
| <b>Trial</b>                                         | <b>ODYSSEY</b> outcomes                  | <b>Fourier</b>                              | <b>Spire I</b>                  | <b>Spire II</b> |
| <b>Sample size</b>                                   | 18.000                                   | 22.500                                      | 12.000                          | 6.300           |
| <b>Patients</b>                                      | 4-16w post ACS                           | MI, stroke, PAD                             | High CV risk                    |                 |
| <b>Statin</b>                                        | Evidence based med                       | Atorva > 20                                 | Lipid Lowering                  |                 |
| <b>LDL-C mg/dl</b>                                   | >70                                      | > 79                                        | 70-99                           | > 100           |
| <b>PCSK9 dosing</b>                                  | 2w                                       | 2w – 4w                                     | 2w                              |                 |
| <b>Endpoint</b>                                      | CHD death, MI, isch stroke, Hospt for UA | CV death, MI, stroke, H for UA, coro revasc | CV death, MI, stroke urg revasc |                 |
| <b>Completion</b>                                    | 3 / 2018                                 | 12 / 2017                                   | 8 / 2017                        |                 |

## Estudios CV con inhibidores de PCSK9

|                                                 | FOURIER                                                                                  | ODYSSEY OUTCOMES                                                             | SPIRE I                                                                                       | SPIRE II                                                                                      |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| PCSK9 inhibitor versus placebo                  | Evolocumab                                                                               | Alirocumab                                                                   | Bococizumab                                                                                   | Bococizumab                                                                                   |
| Planned enrollment                              | 27,500                                                                                   | 18,000                                                                       | 12,000                                                                                        | 6300                                                                                          |
| Primary endpoint                                | CV death, MI, hospitalization for unstable angina, stroke, or coronary revascularization | CHD death, MI, ischemic stroke, or unstable angina requiring hospitalization | CV death, MI, stroke, or hospitalization for unstable angina needing urgent revascularization | CV death, MI, stroke, or hospitalization for unstable angina needing urgent revascularization |
| Study population                                | History of CV disease and high risk for recurrent event                                  | Hospitalized for ACS in previous 4–52 weeks                                  | High risk for CV events                                                                       | High risk for CV events                                                                       |
| LDL-C at entry                                  | ≥ 70 mg/dL                                                                               | ≥ 70 mg/dL                                                                   | 70–100 mg/dL                                                                                  | ≥ 100 mg/dL                                                                                   |
| Dose (if available) and frequency of study drug | Q2W and QM                                                                               | Q2W                                                                          | 150 mg Q2W                                                                                    | 150 mg Q2W                                                                                    |
| Estimated completion date                       | October 2017                                                                             | January 2018                                                                 | August 2017                                                                                   | August 2017                                                                                   |

Desai NR et al. *Trends Cardiovasc Medicine* 2015;25:567–574

# Mediana de los niveles de C-LDL a lo largo del tiempo: todos los pacientes (estudio FOURIER)

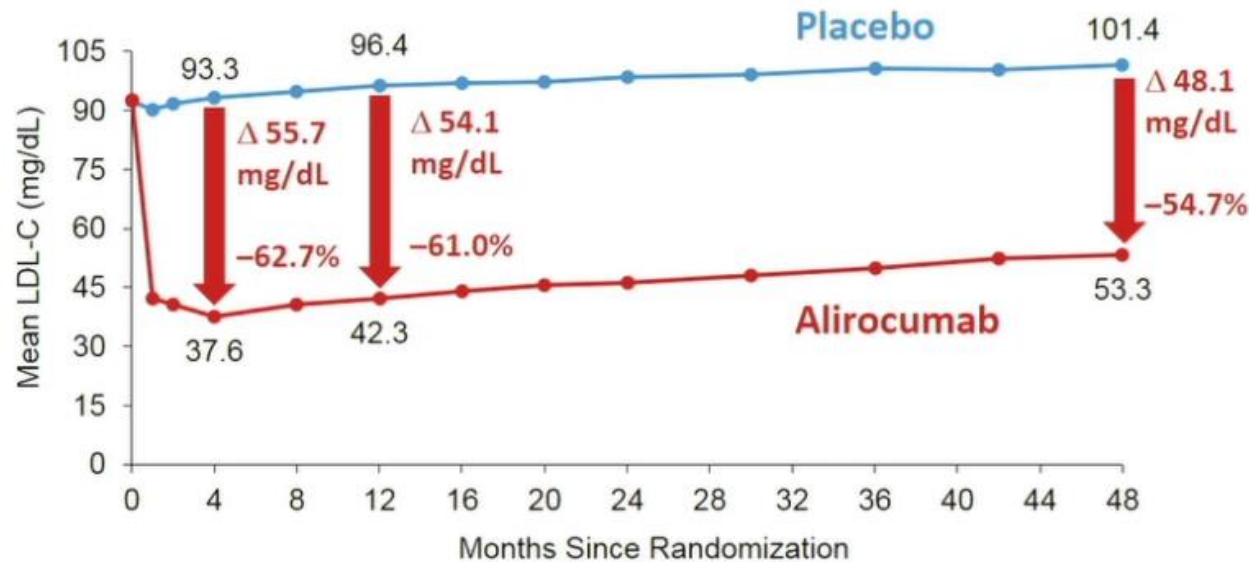


**El C-LDL se redujo significativamente en el grupo de evolocumab (mediana: 30 mg/dL), incluido un 42% que alcanzó niveles  $\leq 25$  mg/dL frente a  $< 0,1\%$  en el grupo de placebo**



# Diferencias en LDLc en ODYSSEY

## LDL-C: On-Treatment Analysis



Excludes LDL-C values after premature treatment discontinuation or blinded switch to placebo  
Approximately 75% of months of active treatment were at the 75 mg dose



# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 4, 2017

VOL. 376 NO. 18

## Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease

Marc S. Sabatine, M.D., M.P.H., Robert P. Giugliano, M.D., Anthony C. Keech, M.D., Narimon Honarpour, M.D., Ph.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Julia F. Kuder, M.A., Huei Wang, Ph.D., Thomas Liu, Ph.D., Scott M. Wasserman, M.D., Peter S. Sever, Ph.D., F.R.C.P., and Terje R. Pedersen, M.D., for the FOURIER Steering Committee and Investigators\*

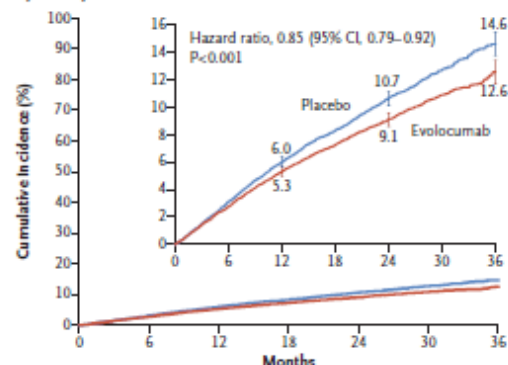
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

### ORIGINAL ARTICLE

## Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome

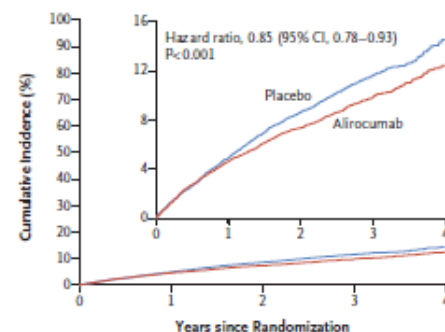
G.G. Schwartz, P.G. Steg, M. Szarek, D.L. Bhatt, V.A. Bittner, R. Diaz, J.M. Edelberg, S.G. Goodman, C. Hanotin, R.A. Harrington, J.W. Jukema, G. Lecorps, K.W. Mahaffey, A. Moryusef, R. Pordy, K. Quintero, M.T. Roe, W.J. Sasiela, J.-F. Tamby, P. Tricoci, H.D. White, and A.M. Zeiher, for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators\*

### A Primary Efficacy End Point



#### No. at Risk

|            |        |        |        |        |      |      |     |
|------------|--------|--------|--------|--------|------|------|-----|
| Placebo    | 13,780 | 13,278 | 12,825 | 11,871 | 7610 | 3690 | 686 |
| Evolocumab | 13,784 | 13,351 | 12,939 | 12,070 | 7771 | 3746 | 689 |



#### No. at Risk

|            |      |      |      |      |     |
|------------|------|------|------|------|-----|
| Placebo    | 9462 | 8805 | 8201 | 3471 | 629 |
| Alirocumab | 9462 | 8846 | 8345 | 3574 | 653 |

|              | Alirocumab ( <b>Praluent®</b> )                                                                                      | Evolocumab ( <b>Repatha®</b> )                                                                                 |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Dosis</b> | 2 sem ( <b>75 mg, 150 mg</b> )<br> | 2 sem ( <b>140 mg</b> )<br> |

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

- ✓ **HFHe**
- ✓ **EV aterosclerótica (EVA) clínica** (en prevención secundaria) coronaria, cerebral o periférica.

- Tratamiento con estatina a la dosis máxima tolerada y otros hipolipemiantes no alcancen objetivo (cLDL >100 mg/dL), una vez descartada falta de adherencia al tratamiento y a las medidas higiénico-dietéticas.
- Contraindicación o intolerancia a las estatinas y cLDL >100 mg/dL

# **Pacientes prioritarios para iPCSK9**

**IAM < 2 años**

**IAM y Enfermedad Arterial Periférica**

**IAM y Enfermedad coronaria multivaso**

**IAM recurrente**

**IAM y Diabetes Mellitus**

*Estatinas*



↓30-55%

*Ezet + Estat*



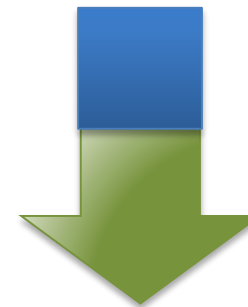
↓50-70%

*Inh PCSK9*



↓60-70%

*Estat + IPCSK9*



↓100-120%

**LDL-C**

***Control de la hipercolesterolemia familiar (HFHe)  
y de la enfermedad cardiovascular***

*Hay que  
disminuir LDL-C*

*Tenemos herramientas  
para hacerlo*

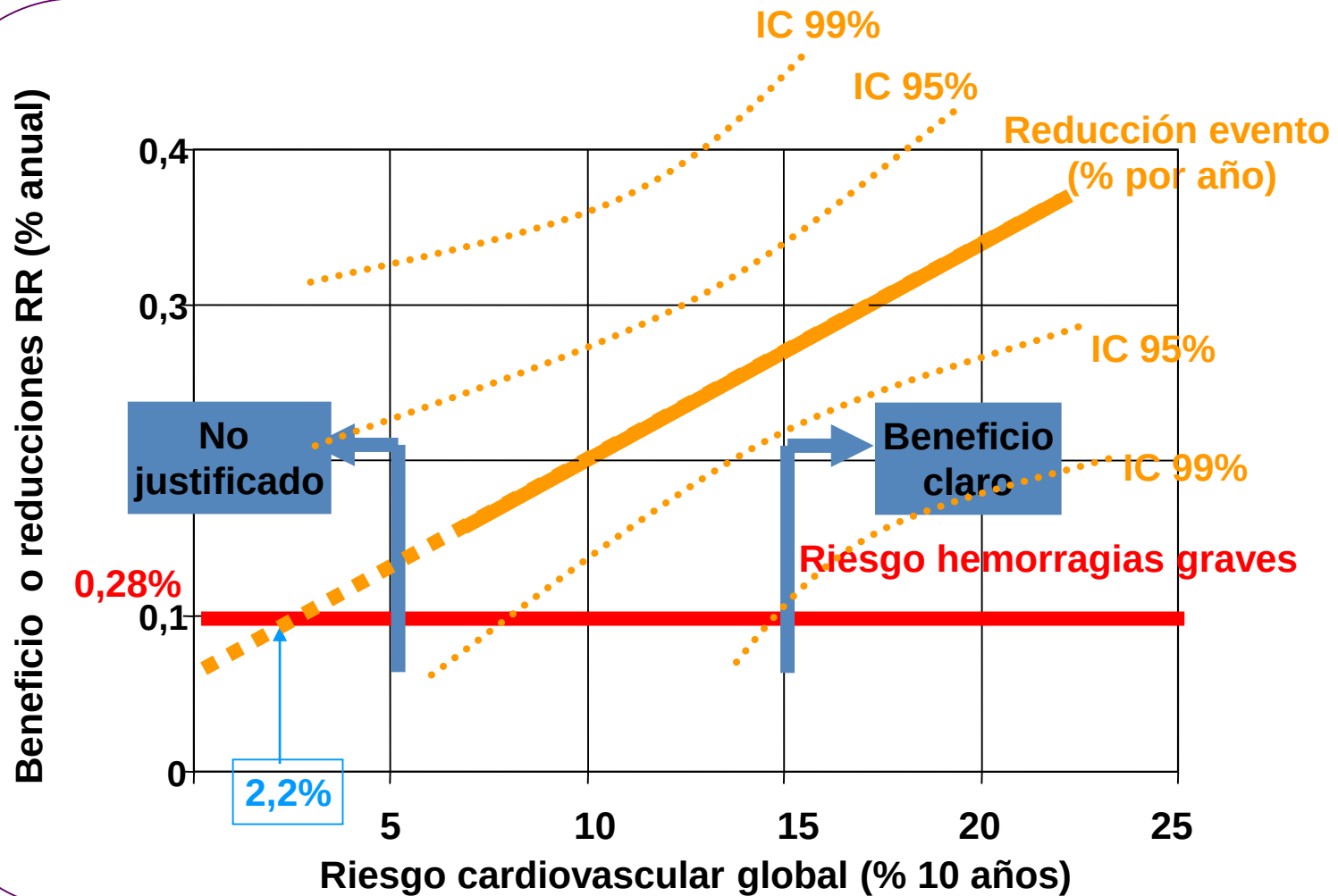
# **Tratamiento antiagregante**

# Recomendaciones del uso de AAS en diabetes (ADA, 2018)

La terapia con AAS (75-162 mg) deberá usarse:

- Como prevención secundaria en aquellos con diabetes y enfermedad cardiovascular (ECV). (A)
- Como prevención primaria en pacientes con diabetes tipo 1 y 2 con RCV aumentado (riesgo en 10 años > 10%). La mayoría de los hombres > 50 años o mujeres > 60 años que tienen al menos un FRCV mayor adicional (historia familiar de ECV, HTA, tabaquismo, dislipidemia o albuminuria). (C)

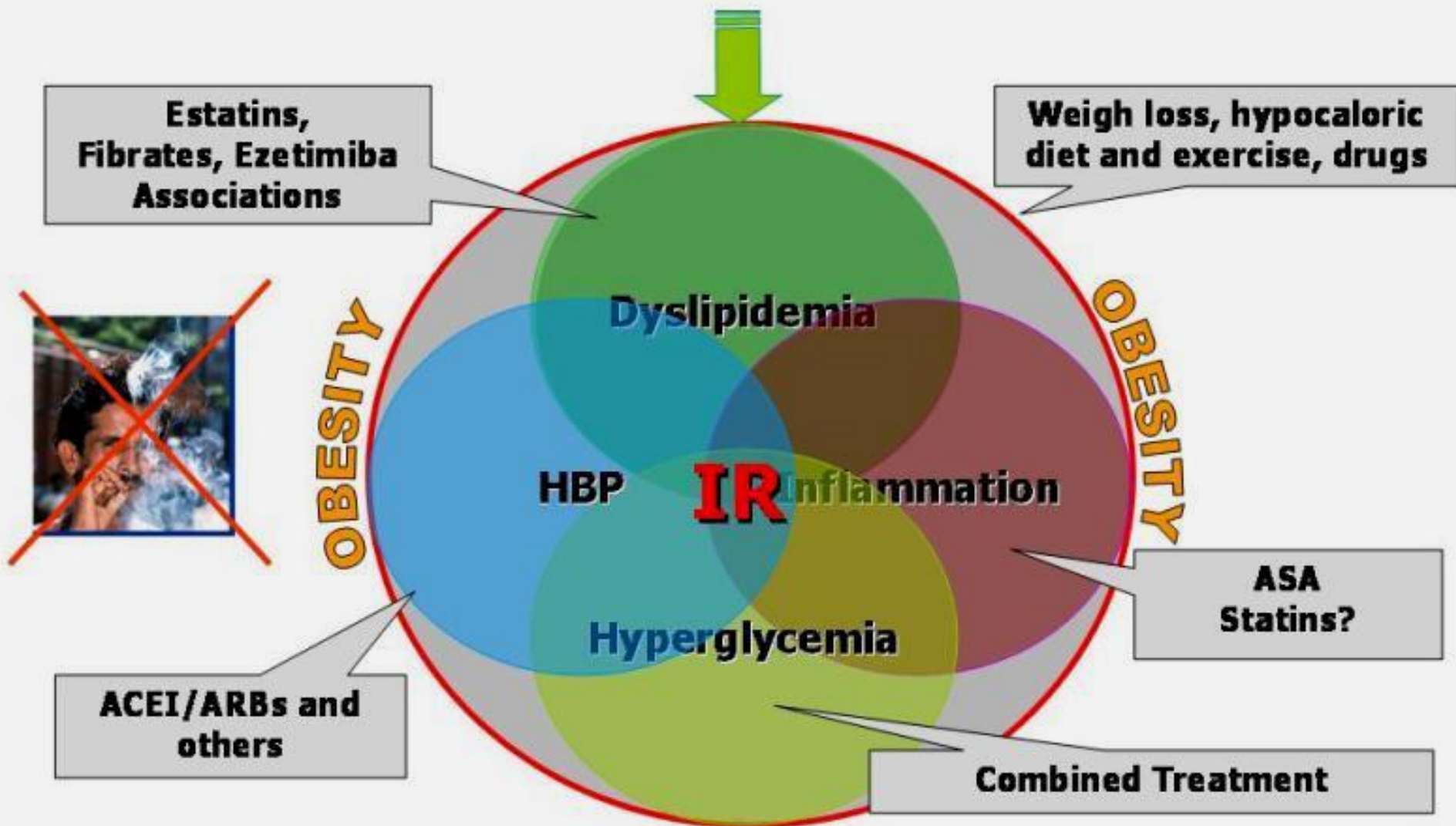
# Uso de AAS en la prevención de ECV en DM



**Actuación global**



# Type 2 DM Treatment and CVD prevention



# AACE 2019

## ASCVD RISK FACTOR MODIFICATIONS ALGORITHM

### DYSLIPIDEMIA

**LIFESTYLE THERAPY** (Including Medically Assisted Weight Loss)

**LIPID PANEL: Assess ASCVD Risk**

#### STATIN THERAPY

If TG >500 mg/dL, fibrates, Rx-grade omega-3 fatty acids, niacin

If statin-intolerant

Try alternate statin, lower statin dose or frequency, or add nonstatin LDL-C-lowering therapies

Repeat lipid panel; assess adequacy, tolerance of therapy

Intensify therapies to attain goals according to risk levels

| RISK LEVELS       | HIGH             | VERY HIGH        | EXTREME          | RISK LEVELS:                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   | DESIRABLE LEVELS | DESIRABLE LEVELS | DESIRABLE LEVELS |                                                                                                                                                                                                              |
| LDL-C (mg/dL)     | <100             | <70              | <55              | <b>HIGH:</b><br>DM but no other major risk and/or age <40<br><b>VERY HIGH:</b><br>DM + major ASCVD risk(s) (HTN, Fam Hx, low HDL-C, smoking, CKD3,4)*<br><b>EXTREME:</b><br>DM plus established clinical CVD |
| Non-HDL-C (mg/dL) | <130             | <100             | <80              |                                                                                                                                                                                                              |
| TG (mg/dL)        | <150             | <150             | <150             |                                                                                                                                                                                                              |
| Apo B (mg/dL)     | <90              | <80              | <70              |                                                                                                                                                                                                              |

**If not at desirable levels:** Intensify lifestyle therapy (weight loss, physical activity, dietary changes) and glycemic control; consider additional therapy

**To lower LDL-C:** Intensify statin, add ezetimibe, PCSK9i, colesevelam, or niacin  
**To lower Non-HDL-C, TG:** Intensify statin and/or add Rx-grade OM3 fatty acid, fibrate, and/or niacin  
**To lower Apo B, LDL-P:** Intensify statin and/or add ezetimibe, PCSK9i, colesevelam, and/or niacin  
**To lower LDL-C in FH:\*\*** Statin + PCSK9i

Assess adequacy & tolerance of therapy with focused laboratory evaluations and patient follow-up

\* EVEN MORE INTENSIVE THERAPY MIGHT BE WARRANTED \*\* FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

### HYPERTENSION

**GOAL: SYSTOLIC <130, DIASTOLIC <80 mm Hg**

ACEi or ARB

For initial blood pressure >150/100 mm Hg: **DUAL THERAPY**

ACEi or ARB

Calcium Channel Blocker ✓  
 +  
 β-blocker ✓  
 Thiazide ✓

If not at goal (2–3 months)

Add calcium channel blocker, β-blocker or thiazide diuretic

If not at goal (2–3 months)

Add next agent from the above group, repeat

If not at goal (2–3 months)

Additional choices (α-blockers, central agents, vasodilators, aldosterone antagonist)

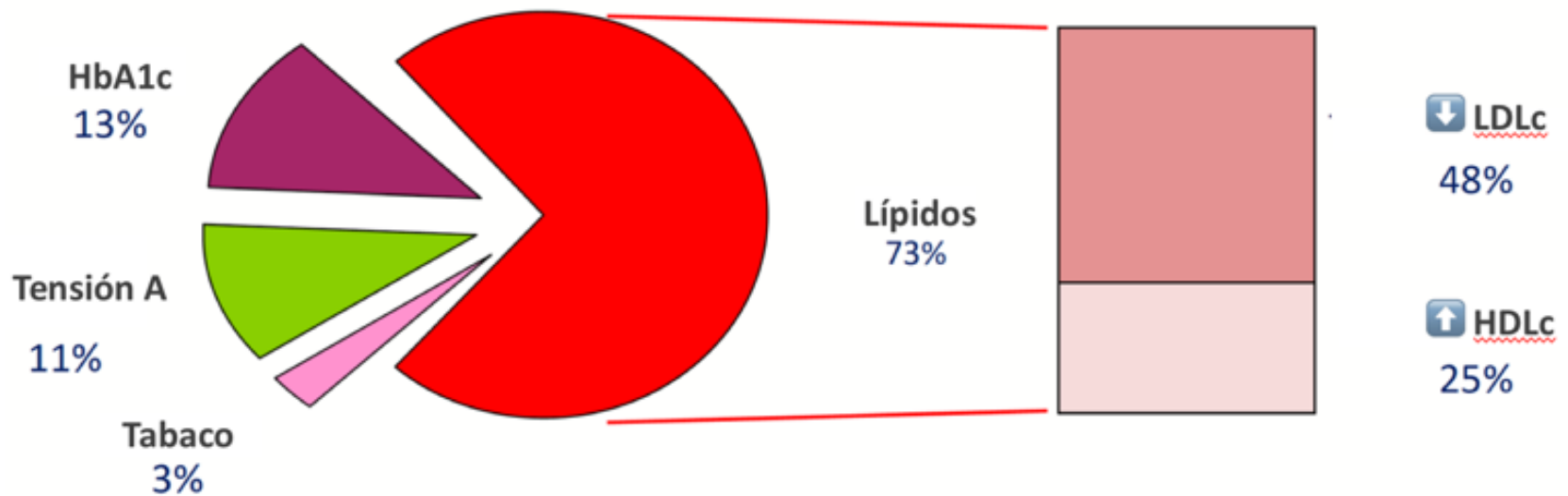
**Achievement of target blood pressure is critical**

# STENO-2: abordaje multifactorial

| <b>Evento</b>            | <b>Odds Ratio (IC)</b> | <b>Significación</b> |
|--------------------------|------------------------|----------------------|
| Nefropatía               | 0.39 (0.17-0.87)       | p=0.008              |
| Retinopatía              | 0.42 (0.21-0.86)       | p=0.02               |
| Neuropatía autonómica    | 0.37 (0.18-0.79)       | p=0.002              |
| Neuropatía periférica    | 1.09 (0.54-2.22)       | p=0.66               |
| Eventos cardiovasculares | 0.47 (0.24-0.73)       | p=0.03               |

- ↓ complicaciones microvasculares tras 3,8 años
- ↓ complicaciones CV tras 7,8 años
- Seguimiento sin intervención durante 5,5 años más (13,3 años): ↓ mortalidad total 20% y mortalidad CV 13%

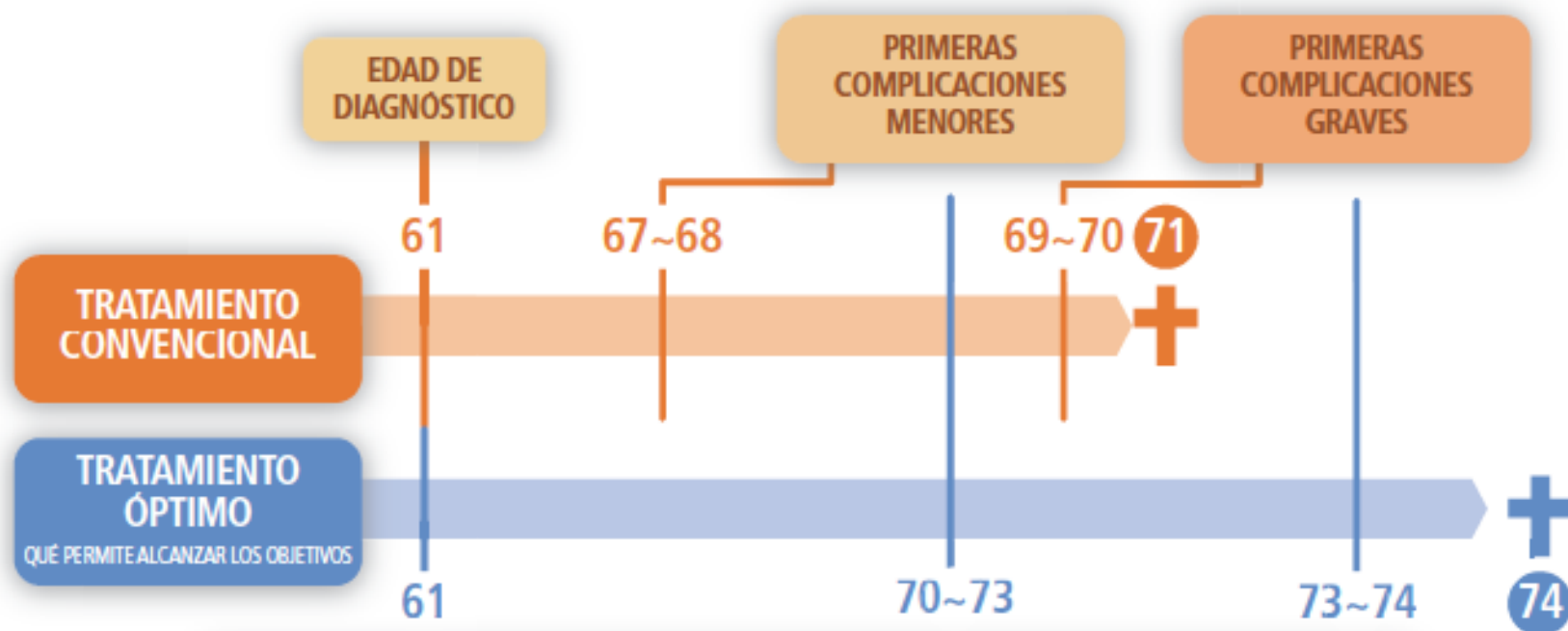
Proporción de la reducción de riesgo de los distintos FR aplicando UKPDS risk score en el brazo intensivo de STENO-2



# Periodicidad de controles

| Prueba                                                                    | Periodicidad                                           | Control multidisciplinar                                            |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Peso, IMC, PA                                                             | En cada control                                        | Endocrinología si IMC > 35                                          |
| HbA1c                                                                     | Trimestral si mal control<br>Semestral si buen control | Modificación terapia si mal control y HbA1c trimestral tras cambios |
| Perfil lipídico y hepático                                                | Anual                                                  | Endocrinología si terapia combinada estatina + fibrato              |
| Creatinina y FGe, K<br>Cociente albúmina/creatinuria                      | Anual                                                  | Nefrología si FGe < 30 o cociente > 300                             |
| Exploración pies (sensibilidad, índice T/B)                               | Anual                                                  | Cirugía Vascular si VP                                              |
| ECG, búsqueda isquemia silente?                                           | Anual                                                  | Cardiología si CI                                                   |
| Retinografía en cámara no midriática (Fondo de Ojo si afectación o dudas) | Anual-bianual                                          | Oftalmología si RD                                                  |

## BENEFICIOS DE UN ABORDAJE ÓPTIMO DE LA DIABETES



**LOS PACIENTES CON UN ABORDAJE ÓPTIMO DE SU DIABETES  
TIENEN VIDAS MÁS LARGAS Y MEJORES**

*Fuente: CORE Diabetes Model simulation Baseline: age 61, HbA1c=8.27%, SBP=140.2 mmHg, T-CHOL=216 mg/dl, LDL=135.6 mg/dl Enhanced treatment: age 61, HbA1c=7%, SBP=130 mmHg, T-CHOL=180 mg/dl, LDL=100 mg/dl*



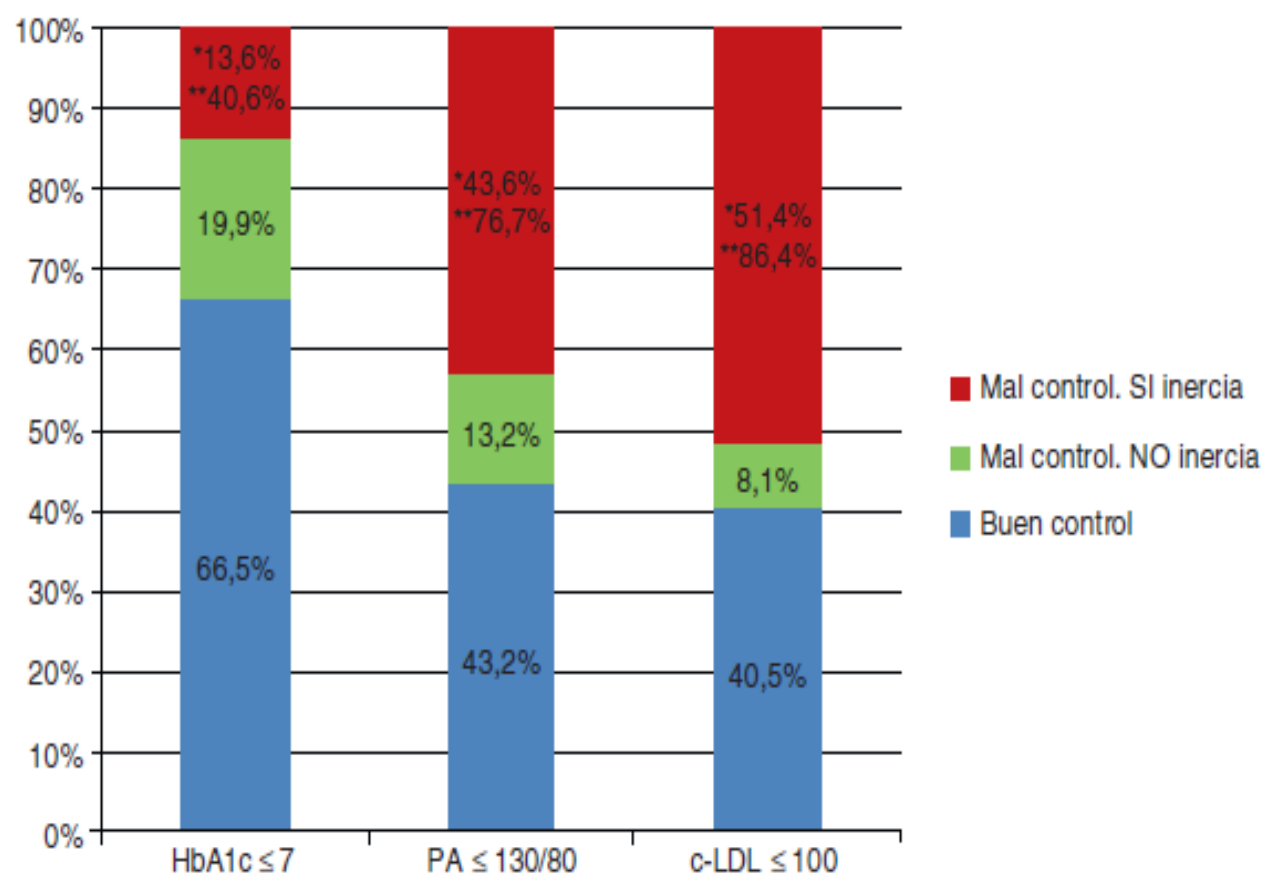
# Control of Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in Patients With Type 2 Diabetes in Primary Care in Catalonia (Spain)

|                                                                                                                       | Total | Men  | Women | Age <65 years | Age ≥65 years |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------|-------|---------------|---------------|
| A1C ≤7% (n = 214,867; women = 102,063; ≥65 years = 139,161)                                                           | 56.1  | 55.8 | 56.5  | 51.8          | 58.5          |
| A1C ≤8%                                                                                                               | 79.6  | 79.1 | 80.1  | 74.2          | 82.5          |
| A1C >10%                                                                                                              | 5     | 5.2  | 4.7   | 8             | 3.3           |
| BP ≤130/80 mmHg (n = 242,842; women = 114,493; ≥65 years = 159,838)                                                   | 31.7  | 32.0 | 31.4  | 33.3          | 30.9          |
| BP ≤140/90 mmHg                                                                                                       | 63.5  | 63.5 | 63.1  | 66.6          | 61.9          |
| TC <200 mg/dL (n = 221,623; women = 91,627; ≥65 years = 126,014)                                                      | 61.3  | 67.3 | 54.6  | 55.4          | 63.4          |
| LDL-C <100 mg/dL (n = 199,586; women = 95,426; ≥65 years = 130,529)                                                   | 37.9  | 41.3 | 34.2  | 32.8          | 40.6          |
| LDL-C <130 mg/dL                                                                                                      | 72.4  | 75.2 | 69.4  | 67.2          | 75.2          |
| TGs <150 mg/dL (n = 195,285; women = 91,627; ≥65 years = 126,014)                                                     | 39.6  | 38.8 | 40.4  | 47.2          | 35.4          |
| BMI <30 kg/m <sup>2</sup> (n = 202,451; women = 94,777; ≥65 years = 130,851)                                          | 45.4  | 39.0 | 52.7  | 51.5          | 42.1          |
| Nonsmoker (n = 195,632; women = 96,716; ≥65 years = 138,247)                                                          | 65.9  | 45.1 | 88.8  | 51.2          | 73.7          |
| Primary prevention: A1C ≤7%, BP ≤130/80 mmHg, and LDL-C <130 mg/dL (n = 145,605; women = 71,246; ≥65 years = 91,689)  | 12.9  | 13.3 | 12.7  | 12.2          | 13.3          |
| Secondary prevention: A1C ≤7%, BP ≤130/80 mmHg, and LDL-C <100 mg/dL (n = 34,310; women = 12,200; ≥65 years = 27,386) | 12.1  | 13.3 | 9.9   | 11.9          | 12.1          |

Original

# Inercia y cumplimiento terapéutico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria

Flora López-Simarro<sup>a,\*</sup>, Carlos Brotons<sup>b</sup>, Irene Moral<sup>b</sup>, Cèlia Cols-Sagarra<sup>a</sup>, Anna Selva<sup>c</sup>, Alba Aguado-Jodar<sup>d</sup> y Sònia Miravet-Jiménez<sup>a</sup>





# Tendencias sobre los parámetros del grado de control de los pacientes con diabetes tipo 2 desde el año 2010 al año 2015



Ana María Herrero Gil<sup>a,\*</sup>, Javier Pinillos Robles<sup>b</sup>, Patricia Sabio Repiso<sup>c</sup>, José Luis Martín Maldonado<sup>d</sup>, Gerardo Garzón González<sup>d</sup> y Ángel Gil de Miguel<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España

<sup>b</sup> Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

<sup>c</sup> Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España

<sup>d</sup> Gerencia Asistencial de Atención Primaria, Madrid, España

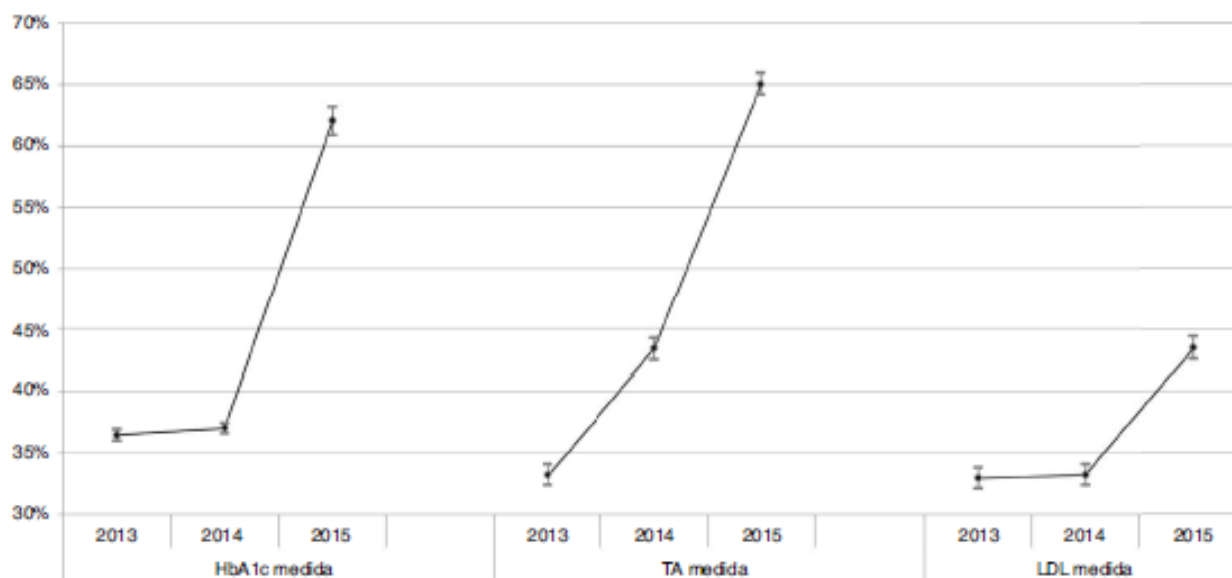
<sup>e</sup> Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España

Aten Primaria. 2018;50(8):459–466



Atención Primaria

[www.elsevier.es/ap](http://www.elsevier.es/ap)



**Figura 1** Tendencia en el porcentaje (y su intervalo de confianza) de pacientes con medición de HbA1c, TA y c-LDL en el período 2010-2015. Pacientes con DM tipo 2 diagnosticada.

DM: diabetes mellitus; HbA1c: hemoglobina glucada; LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; TA: tensión arterial.

# Objetivos de control en diabéticos (ADA, 2019)

## ■ Control glucémico:

- ✓ HbA1c  $< 7 \%$
- ✓ Glucemia capilar preprandial 80 – 130 mg/dl
- ✓ Glucemia capilar posprandial  $< 180$  mg/dl

## ■ Presión arterial:

$< 140/90$  mm Hg (en fases iniciales  $< 130/80$  mmHg)

## ■ Control lipídico:

- ✓ Colesterol LDL  $< 100$  mg/dl (prev. 2<sup>a</sup>,  $< 70$ )
- ✓ Triglicéridos  $< 150$  mg/dl
- ✓ Colesterol HDL  $> 40$  mg/dl (V)  $> 50$  mg/dl (M)

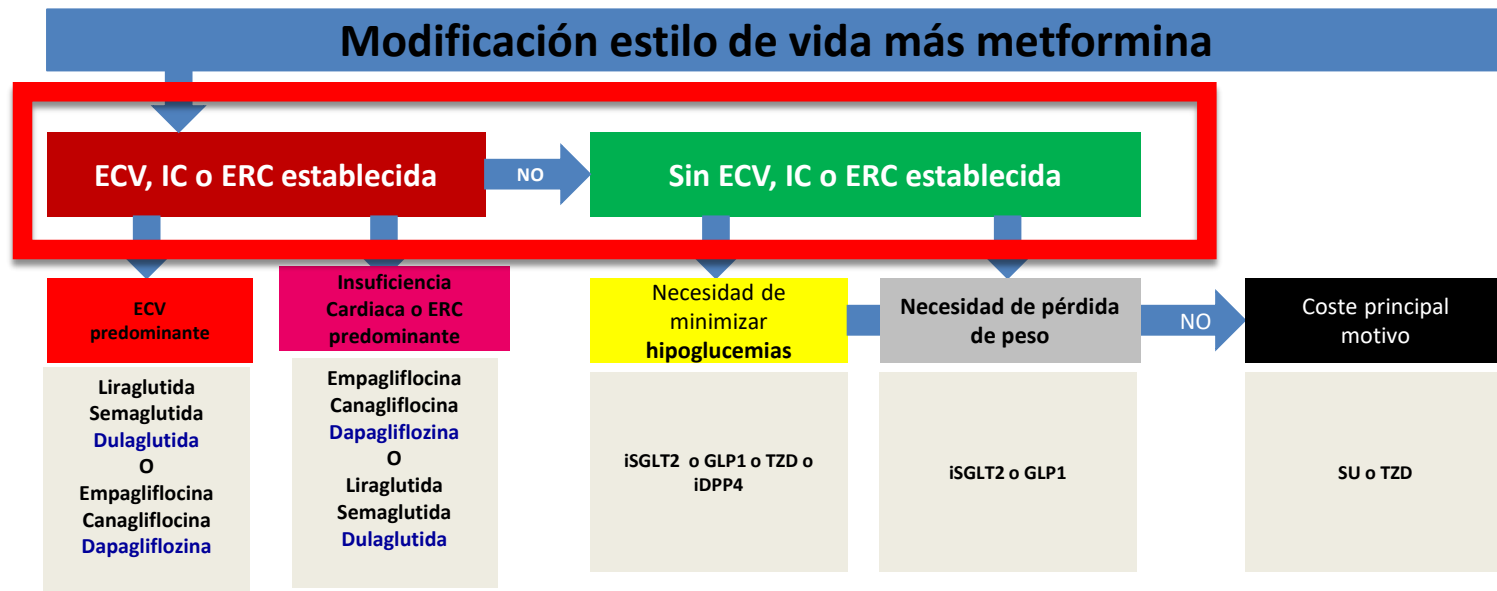
## ■ Abandono del tabaco

## ■ Lograr y mantener un peso adecuado:

Si es posible, el índice de masa corporal debe ser  $< 25$  Kg/m<sup>2</sup>

# Consenso Tratamiento DM tipo 2 ADA/EASD 2018

## Decisión inicial: ECV, IC o ERC: ¿ sí o no ?





Saber no es suficiente, debemos aplicar.

Desear no es suficiente, debemos hacer.

La función de los médicos es que la  
gente muera joven y sana,... lo más  
tarde posible